

1/3/1

DIALOG(R) File 351:Derwent WPI

(c) 2006 The Thomson Corporation. All rts. reserv.

0006966339 - Drawing available

WPI ACC NO: 1994-034739/

XRAM Acc No: C1994-015995

Antidepressant comprises a xanthine deriv. - e.g.

(E)-5-(3,4-dimethoxy-styryl)-7-methyl-1,3-dipropyl xanthine Patent

Assignee: KYOWA HAKKO KOGYO CO LTD (KYOW); KYOWA HAKKO KOGYO KK

(KYOW)

Inventor: ICHIKAWA S; ISHII A; KITAMURA S; KOIKE N; NAKAMURA J; SHIMADA J;

SUZUKI F

Patent Family (11 patents, 20 countries)

Patent Number	Kind	Date	Application Number	Kind	Date	Update
WO 1994001114	A1	19940120	WO 1993JP931	A	19930707	199404 B
NO 199400737	A	19940503	WO 1993JP931	A	19930707	199426 E
			NO 1994737	A	19940303	
JP 06502746	X	19940707	WO 1993JP931	A	19930707	199431 E
			JP 1994502746	A	19930707	
EP 628311	A1	19941214	EP 1993914963	A	19930707	199503 E
			WO 1993JP931	A	19930707	
US 5543415	A	19960806	WO 1993JP931	A	19930707	199637 E
			US 1994199142	A	19940225	
JP 2928386	B2	19990803	WO 1993JP931	A	19930707	199936 E
			JP 1994502746	A	19930707	
NO 306237	B1	19991011	WO 1993JP931	A	19930707	199949 E
			NO 1994737	A	19940303	
EP 628311	B1	20020424	EP 1993914963	A	19930707	200228 E
			WO 1993JP931	A	19930707	
DE 69331843	E	20020529	DE 69331843	A	19930707	200243 E
			EP 1993914963	A	19930707	
			WO 1993JP931	A	19930707	
ES 2176204	T3	20021201	EP 1993914963	A	19930707	200305 E
CA 2116967	C	20030819	CA 2116967	A	19930707	200357 E
			WO 1993JP931	A	19930707	

Priority Applications (no., kind, date): JP 1992181025 A 19920708

#### Original Abstracts:

An antidepressant containing an active ingredient comprising a xanthine derivative represented by general formule (I) or a pharmacologically acceptable salt thereof, wherein R1, R2 and R3 may be the same or different from one another and each represents hydrogen, lower alkyl, alkyl or propargyl; R4 represents cycloalkyl, -(CH2)n-R5 (wherein R5 represents optionally substituted aryl or optionally substituted heterocyclic group, and n represents an integer of 0 to 4) of group (A) wherein Y1 and Y2 may be the same or different from each other and each represents hydrogen, fluorine or methyl, and Z represents optionally substituted aryl, group (B) (wherein R6 represents hydrogen, hydroxy, lower alkyl, lower alkoxy, halogen, nitro or amino, and m represents an integer of 1 to 3), or optionally substituted heterocyclic group; and X1 and X2 may be the same or different from each other and each represents O or S.

The present invention relates to an antidepressant containing as an active ingredient a xanthine derivative or a pharmaceutically acceptable salt thereof, the xanthine derivative being represented by Formula (I): ##STR1## in which R1, R2, and R3 represent independently hydrogen, lower alkyl, lower alkenyl; R4 represents cycloalkyl, --(CH2)n--R5 (in which R5 represents substituted or unsubstituted aryl or a substituted or unsubstituted heterocyclic group; and n is an integer of 0 to 4), or ##STR2## (in which Y1 and Y2 represent independently hydrogen, halogen or lower alkyl; and Z represents substituted or unsubstituted aryl, ##STR3## (in which R6 represents hydrogen, hydroxy, lower alkyl, lower alkoxy, halogen, nitro, or amino; and m represents an integer of 1 to 3), or a substituted or unsubstituted heterocyclic group); and X1 and X2 represent independently O or S.

An antidepressant containing an active ingredient comprising a xanthine derivative represented by general formula (I) or a pharmacologically acceptable salt thereof, wherein R1, R2 and R3 may be the same or different from one another and each represents hydrogen, lower alkyl, alkyl or propargyl; R4 represents cycloalkyl, -(CH2)n-R5 (wherein R5 represents optionally substituted aryl or optionally substituted heterocyclic group, and n represents an integer of 0 to 4) of group (A) wherein Y1 and Y2 may be the same or different from each other and each represents hydrogen, fluorine or methyl, and Z represents optionally substituted aryl, group (B) (wherein R6 represents hydrogen, hydroxy, lower alkyl, lower alkoxy, halogen, nitro or amino, and m represents an integer of 1 to 3), or optionally substituted heterocyclic group; and X1 and X2 may be the same or different from each other and each represents O or S.

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 特 許 公 報 (B 2)

(11) 特許番号

第2928386号

(45) 発行日 平成11年(1999) 8月3日

(24) 登録日 平成11年(1999) 5月14日

(51) Int.Cl.<sup>6</sup>

識別記号

F I

A 6 1 K 31/52

A 6 1 K 31/52

31/00

6 2 6

31/00

6 2 6 L

31/52

6 0 1

31/52

6 0 1

// C 0 7 D 473/06

C 0 7 D 473/06

473/08

473/08

請求項の数 1 (全 79 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号

特願平6-502746

(86) (22) 出願日

平成5年(1993) 7月7日

(86) 国際出願番号

P C T / J P 9 3 / 0 0 9 3 1

(87) 国際公開番号

W O 9 4 / 0 1 1 1 4

(87) 国際公開日

平成6年(1994) 1月20日

審査請求日

平成9年(1997) 5月9日

(31) 優先権主張番号

特願平4-181025

(32) 優先日

平4(1992) 7月8日

(33) 優先権主張国

日本 (J P)

(73) 特許権者

999999999

協和醗酵工業株式会社

東京都千代田区大手町1丁目6番1号

(72) 発明者

鈴木 文夫

静岡県三島市富士見台18-4

(72) 発明者

島田 純一

静岡県駿東郡清水町伏見270-1

(72) 発明者

石井 昭男

静岡県駿東郡長泉町下土狩1501-17

(72) 発明者

中村 誠治

静岡県駿東郡長泉町竹原260-1

(72) 発明者

市川 俊司

静岡県田方郡函南町肥田825

(72) 発明者

北村 重人

東京都町田市成瀬1-3-7

(72) 発明者

小池 信明

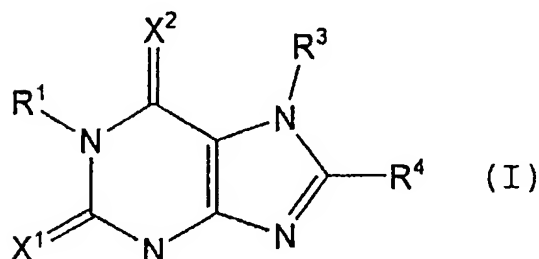
静岡県駿東郡長泉町下土狩1188

最終頁に続く

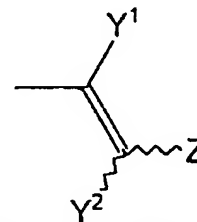
(54) 【発明の名称】 うつ病治療剤

(57) 【特許請求の範囲】

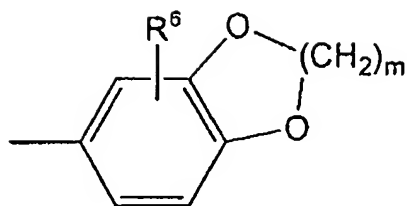
【請求項1】 式 (I)



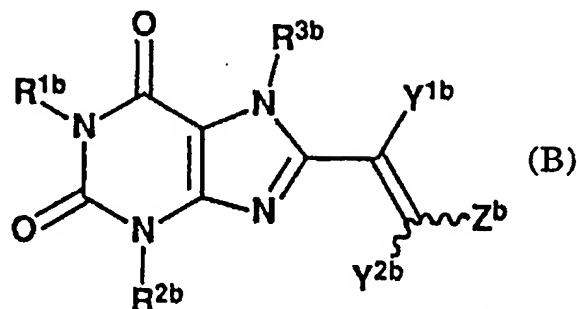
{式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ は同一または異なって水素、低級アルキル、低級アルケニルまたは低級アルキニルを表し、 $R^4$ は



[式中、 $Y^1$ 及び $Y^2$ は同一または異なって水素、ハロゲンまたは低級アルキルを表し、Zは置換もしくは非置換のアリール、



(式中、 $R^6$ は水素、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、ニトロまたはアミノを表し、 $m$ は1～3の整数を表す) または置換もしくは非置換のフリル、チエニル、ピロリル、ピラニル、チオピラニル、ピリジル、チアゾリル、イミダゾリル、ピリミジル、トリアジニル、インドリル、キノリル、プリニルおよびベンゾチアゾリルから選ばれる基を表す} を表し、 $X^1$ 及び $X^2$ は同一または異なってOまたはSを表す} で表されるキサンチン誘導体またはその薬理的に許容される塩を有



式 (A) において、 $R^{1a}$ 及び $R^{2a}$ がプロピル、 $R^{3a}$ が水素、 $R^{4a}$ が置換もしくは非置換のフェニル、芳香族複素環基、シクロアルキル、スチリルまたはフェニルエチルである化合物がアデノシン拮抗作用を有することが知られている [ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (J. Med. Chem.)、34巻、1431頁、1991年]。また、式 (B) において、 $R^{1b}$ 及び $R^{2b}$ が同一または異なってメチルまたはエチルを表し、 $R^{3b}$ がメチルを表し、 $Y^{1b}$ 及び $Y^{2b}$ が水素を表し、 $Z^b$ がフェニルまたは3,4,5-トリメトキシフェニルである化合物が、特公昭47-26516号公報に大脳刺激剤として、 $R^{1b}$ 及び $R^{2b}$ が同一または異なって水素、プロピル、ブチルまたはアリルを表し、 $R^{3b}$ が水素または低級アルキルを表し、 $Y^{1b}$ 及び $Y^{2b}$ が同一または異なって水素またはメチルを表し、 $Z^b$ が置換数1～3の低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、ハロゲン、アミノ、ニトロ等で置換されたもしくは非置換のフェニル、ピリジル、イミダゾリル、フリルまたはチエニルである化合物が、アデノシン $A_2$ 受容体拮抗作用を有し、喘息、骨粗鬆症治療効果をもつことがW092/06976号公報に開示されている。さらに、式 (B) において $R^{1b}$ 、 $R^{2b}$ 及び $R^{3b}$ がメチル、 $Y^{1b}$ 及び $Y^{2b}$ が水素である化合物の内、 $Z^b$ がフェニルである化合物 (8-スチリルカフェイン) [ケミッシュ・ベリヒテ (Chem. Ber.)、119巻、1525頁、1986年] 及び $Z^b$ がピリジル、キノリルある

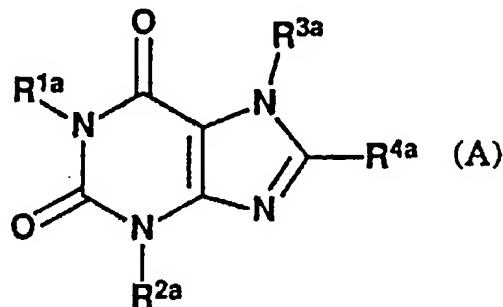
効成分とするうつ病治療剤。

#### 【発明の詳細な説明】

##### 技術分野

本発明は、キサンチン誘導体またはその薬理的に許容される塩を有効成分とするうつ病治療剤に関する。

##### 背景技術

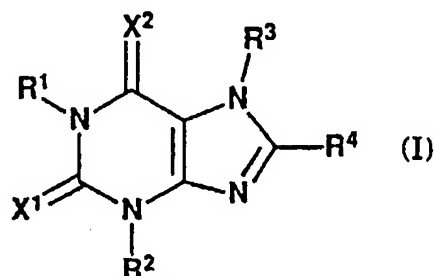


いはメトキシ置換もしくは非置換のベンゾチアゾリルである化合物 [ケミカル・アブストラクト (Chem. Abs t.)、60巻、1741h、1964年] が知られているが、その薬理作用に関する記載はない。

臨床的に、従来のうつ病治療剤は、1回だけの単回投与によっては効果がなく、少なくとも2週間くらい連続投与して初めてその効果を発揮することはよく知られている。クロニジン投与により誘発されるマウスの攻撃行動に対しても、従来のうつ病治療剤は10日間連続投与して初めて増強効果を示すに過ぎない [ジャーナル・オブ・ニューラル・トランスミッション (J. Neural Transmission)、52巻、189頁、1981年]。

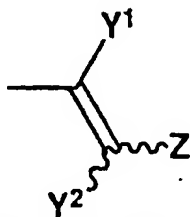
##### 発明の開示

本発明は、式 (I)

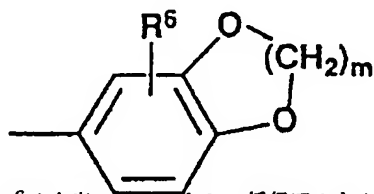


{式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ は同一または異なって水素、低級

アルキル、低級アルケニルまたは低級アルキニルを表し、 $R^4$ はシクロアルキル、 $-(CH_2)_n-R^5$  (式中、 $R^5$ は置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表し、 $n$ は0～4の整数を表す) または



〔式中、 $Y^1$ 及び $Y^2$ は同一または異なって水素、ハロゲンまたは低級アルキルを表し、 $Z$ は置換もしくは非置換のアリール、



(式中、 $R^6$ は水素、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、ニトロまたはアミノを表し、 $m$ は1～3の整数を表す) または置換もしくは非置換の複素環基を表す〕を表し、 $X^1$ 及び $X^2$ は同一または異なってOまたはSを表す〕で表されるキサンチン誘導体またはその薬理的に許容される塩を有効成分とするうつ病治療剤に関する。

化合物(I)の定義において、低級アルキルは、直鎖または分岐状の炭素数1～6の、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ネオペンチル、ヘキシル等を表し、低級アルケニルは、直鎖または分岐状の炭素数2～6の、例えばビニル、アリル、メタクリル、クロチル、3-ブテニル、2-ペンテニル、4-ペンテニル、2-ヘキセニル、5-ヘキセニル等を表し、低級アルキニルは、直鎖または分岐状の炭素数2～6の、例えばエチニル、プロパルギル、2-ブチニル、3-ブチニル、2-ペンチニル、4-ペンチニル、2-ヘキシニル、5-ヘキシニル、4-メチル-2-ペンチニル等を表し、アリールは、フェニルまたはナフチルを表し、シクロアルキルは、炭素数3～8のシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル等を表し、複素環基

は、フリル、チエニル、ピロリル、ピラニル、チオピラニル、ビリジル、チアゾリル、イミダゾリル、ピリミジル、トリアジニル、インドリル、キノリル、プリニル、ベンゾチアゾリル等を表し、ハロゲンはフッ素、塩素、臭素、ヨウ素の各原子を意味する。アリール及び複素環基の置換基としては、同一または異なって置換数1～3の、例えば低級アルキル、ヒドロキシ、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、ハロゲン、ニトロ、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ベンジルオキシ、フェニル、フェノキシ等があげられる。低級アルキル及び低級アルコキシ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノのアルキル部分は、前記低級アルキルと同意義を表し、ハロゲンは前記と同義である。低級アルコキシの置換基としては、ヒドロキシ、低級アルコキシ、ハロゲン、アミノ、アジド、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル等があげられる。低級アルコキシおよび低級アルコキシカルボニルのアルキル部分は、前記低級アルキルと同意義を表し、ハロゲンは前記と同義である。

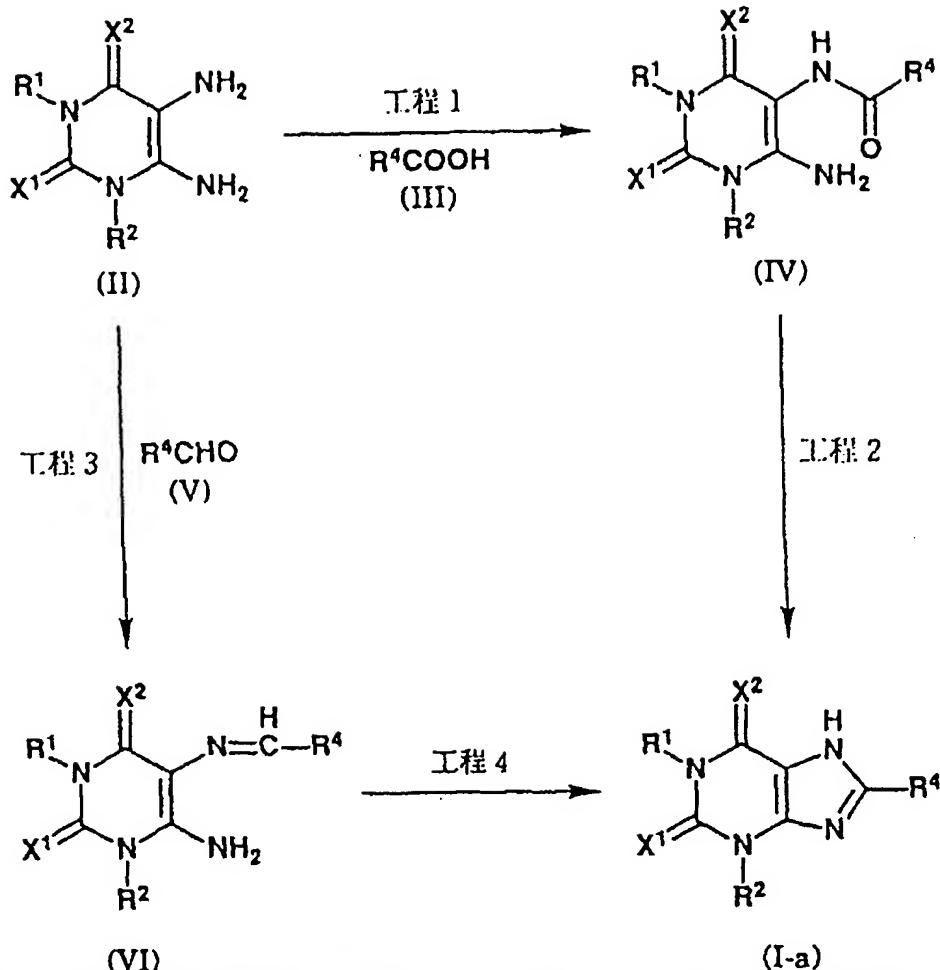
化合物(I)の薬理的に許容される塩としては、薬理的に許容される酸付加塩、金属塩、アンモニウム塩、有機アミン付加塩、アミノ酸付加塩等があげられる。

化合物(I)の薬理的に許容される酸付加塩としては、塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩等の有機酸塩があげられ、薬理的に許容される金属塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、亜鉛塩等があげられ、薬理的に許容されるアンモニウム塩としてはアンモニウム、テトラメチルアンモニウム等の塩があげられ、薬理的に許容される有機アミン付加塩としては、モルホリン、ピペリジン等の付加塩、薬理的に許容されるアミノ酸付加塩としては、リジン、グリシン、フェニルアラニン等の付加塩があげられる。

次に化合物(I)の製造法について説明するが、化合物(I)は以下に示す製造法以外に、前述の特公昭47-26516号公報;J. Med. Chem.、34巻、1431頁、1991年;Chem. Ber.、119巻、1525頁、1986年およびChem. Abst.、60巻、1741h、1964年等を参考にして製造することができる。

#### 製造法1

化合物(I)において $R^3$ が水素である化合物(I-a)は、次の反応工程により得られる。



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $X^1$ 及び $X^2$ は前記と同義である)

#### 工程1:

公知の方法 (例えば、特開昭59-42383号公報; J. Med. Chem. 32巻、1873頁、1989年) に準じて得られるウラシル誘導体 (II) とカルボン酸 (III) あるいはその反応性誘導体とを反応させることにより化合物 (IV) を得ることができる。ここで化合物 (III) の反応性誘導体としては、酸クロリド、酸ブロミド等の酸ハライド類、p-ニトロフェニルエステル、N-オキシコハク酸イミド等の活性エステル類、市販の酸無水物あるいは3-(3-ジメチルアミノプロピル)-1-エチルカルボジイミド、ジイソプロピルカルボジイミド、ジシクロヘキシルカルボジイミド等のカルボジイミドを用い生成される酸無水物類、炭酸モノエチルエステル、炭酸モノイソブチルエステル等との混合酸無水物類等があげられる。反応は、化合物 (III) を用いる場合は、無溶媒、50~200℃で10分~5時間で終了する。

また該工程に化合物 (III) の反応性誘導体を用いる場合は、ペプチド化学で常用される方法に準じて実施することができる。すなわち、化合物 (II) を化合物 (II I) の反応性誘導体と、好ましくは添加剤または塩基の

存在下に反応させることにより化合物 (IV) が得られる。反応溶媒としては、塩化メチレン、クロロホルム、二塩化エタン等のハロゲン化炭化水素類、ジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル類、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド及び必要により水等が適宜選択され、添加剤としては1-ヒドロキシベンゾトリアゾール等がまた塩基としてはリジン、トリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N-メチルモルホリン等があげられる。反応は、-80~50℃で、0.5~24時間で終了する。また反応性誘導体は、反応系中に生成させた後単離せずに用いてもよい。

#### 工程2:

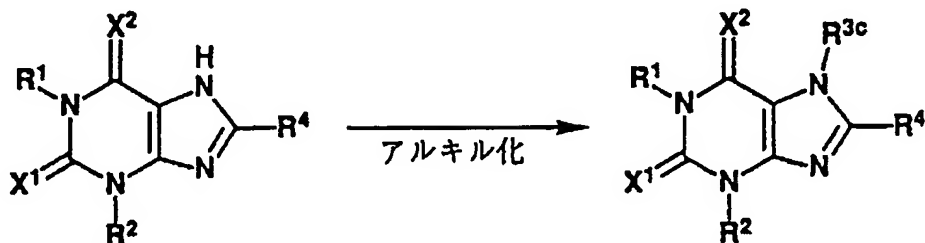
化合物 (IV) を塩基の存在下 (A法)、脱水剤での処理 (B法) または加熱下 (C法) 反応させて化合物 (I-a) を得ることができる。A法では、塩基として、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物が用いられ、反応溶媒は、水、メタノール、エタノール等の低級アルコール類、ジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル類、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等が単独もしくは混合して用いられる。反応は、0~180℃で、10分~6時間で終了する。

B法では脱水剤として、例えば塩化チオニル等のハロゲン化チオニル、オキシ塩化リン等のオキシハロゲン化リンが用いられ、反応溶媒として、無溶媒あるいは、塩化メチレン、クロロホルム、二塩化エタン等のハロゲン化炭化水素、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の反応に不活性な溶媒が使用される。反応は、0～180℃で、0.5～12時間で終了する。

C法では、反応溶媒として、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ダウサーモA（ダウケミカル社製）等の極性溶媒が用いられる。反応は、50～200℃で、10分～5時間で終了する。

#### 工程3:

化合物(II)とアルデヒド(V)を反応させることによりシッフ塩基(VI)を得ることができる。反応溶媒は、酢酸とメタノール、エタノール等の低級アルコール類との混合溶媒が用いられる。反応は、-20～100℃で、0.5～12時間で終了する。



(I-a)

(式中、 $R^{3c}$ は $R^3$ の定義中の水素以外の基を表し、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $X^1$ 及び $X^2$ は前記と同義である)

化合物(I-b)は、化合物(I-a)とアルキル化剤とを、必要により塩基の存在下に反応させることにより得ることができる。適当なアルキル化剤としては、ヨウ化メチル、臭化アリル等のアルキルハライド類、ジメチル硫酸等のジアルキル硫酸類、p-トルエンスルホン酸アリル等のスルホン酸エステル類、ジアゾメタン等のジアゾアルカン類等が例示される。塩基としては、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、水素化ナトリウム等の水素化アルカリ金属及びナト

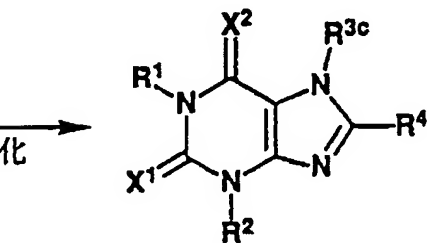
#### 工程4:

化合物(VI)を酸化剤の存在下、酸化的環化反応に付すことにより化合物(I-a)を得ることができる。酸化剤としては、例えば酸素、塩化第二鉄、硝酸セリウムアンモニウム、ジエチルアゾジカルボキシレート等が例示される。反応溶媒としては、メタノール、エタノール等の低級アルコール類、塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、トルエン、キシレン、ニトロベンゼン等の芳香族炭化水素類等の反応に不活性な溶媒が用いられる。反応は、0～180℃で、10分～12時間で終了する。

#### 製造法2

化合物(I)において $R^3$ が水素以外の基である化合物(I-b)は、次の反応工程により得られる。

化合物(I-b)は、製造法1で得られる化合物(I-a)より得ることができる。

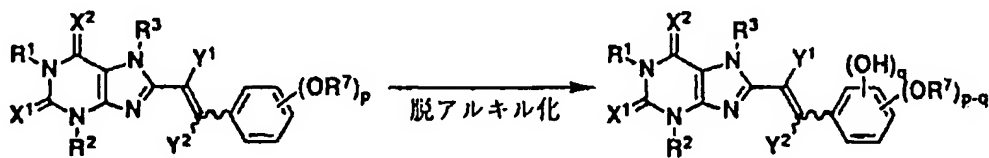


(I-b)

リウムメトキシド、ナトリウムエトキシド等のアルカリ金属アルコキシド等があげられる。反応溶媒としては、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等が例示される。反応は、0～180℃で、0.5～24時間で終了する。

#### 製造法3

化合物(I)においてZがヒドロキシを置換基として有するフェニルである化合物(I-d)は、次の反応工程によっても得られる。



(I-c)

(式中、 $R^7$ は置換もしくは非置換の低級アルキルを表し、p及びqは $p \geq q$ でありそれぞれ1～3の整数を表し、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $Y^1$ 及び $Y^2$ は前記と同義である)

$R^7$ の定義における置換もしくは非置換の低級アルキルは、前記と同義である。

(I-d)

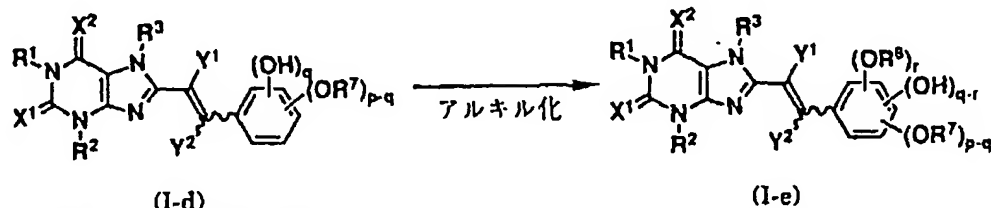
化合物(I-d)は、製造法1または製造法2により得られる化合物(I-c)〔化合物(I)においてZが置換もしくは非置換の低級アルコキシを置換基として有するフェニルである化合物〕に、脱アルキル化剤を作用させることにより得ることができる。適当な脱アルキル化剤としては、三臭化ほう素及びそのジメチルジスル

イド錯体、三塩化ほう素、ヨードトリメチルシラン、ナトリウムエタンチオラート、ナトリウムベンゼンチオラート、臭化水素酸等が例示される。反応溶媒としては、使用される脱アルキル化剤により異なるが、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、塩化メチレン、クロロホルム、二塩化エタン等のハロゲン化炭化水素類、ジメ

チルホルムアミド、酢酸等があげられる。反応は、 $-30 \sim 140^{\circ}\text{C}$ で、10分～120時間で終了する。

#### 製造法4

化合物(I)においてZが置換もしくは非置換の低級アルコキシを置換基として有するフェニルである化合物(I-e)は、次の反応工程によっても得られる。



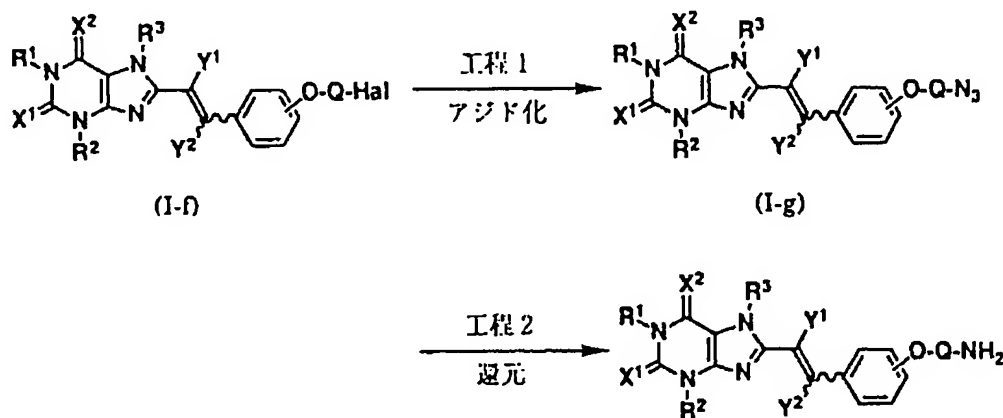
(式中、 $R^8$ は置換もしくは非置換の低級アルキルを表し、 $r$ は $q \geq r$ であり1～3の整数を表し、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^7$ 、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $p$ 及び $q$ は前記と同義である)

$R^8$ の定義における置換もしくは非置換の低級アルキルは、前記と同義である。

化合物(I-e)は、化合物(I-d)から製造法2の方法に準じて得ることができる。

#### 製造法5

化合物(I)においてZがアミノ置換低級アルコキシを置換基として有するフェニルである化合物(I-h)は、次の反応工程によっても得られる。



(式中、Qは低級アルキレンを表し、Halは塩素、臭素、ヨウ素の各原子を表し、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $Y^1$ 及び $Y^2$ は前記と同義である)

Qの定義における低級アルキレンは、直鎖または分枝状の炭素数1～6の、例えばメチレン、エチレン、プロピレン、1-メチルエチレン、ブチレン、1-メチルプロピレン、2-メチルプロピレン、ペンチレン、ヘキセン等を意味する。

#### 工程1:

化合物(I-g)は、製造法4の方法に準じて得られる化合物(I-f) [化合物(I)においてZが塩素、臭素またはヨウ素置換の低級アルコキシを置換基として有するフェニルである化合物]と5～10当量のアジ化ナトリウムとを反応させることにより得ることができる。

反応溶媒としては、ジメチルホルムアミド等の反応に不活性な溶媒が用いられる。反応は、 $50 \sim 80^{\circ}\text{C}$ で、1～10時間で終了する。

#### 工程2:

化合物(I-h)は、まず、化合物(I-g)を、2～5当量のトリフェニルホスフィン等の還元剤の存在下、テトラヒドロフラン、ジオキサン等の反応に不活性な溶媒中、室温～ $50^{\circ}\text{C}$ で10分～5時間処理し、次いで、過剰量の水を加え、 $50^{\circ}\text{C}$ ～用いた溶媒の沸点で1～10時間処理することにより得ることができる。

#### 製造法6

化合物(I)においてZがカルボキシ置換低級アルコキシを置換基として有するフェニルである化合物(I-j)は、次の反応工程によっても得られる。





(I-i)

(式中、 $R^9$ は低級アルキルを表し、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $Q$ 、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $Y^1$ 及び $Y^2$ は前記と同義である)

$R^9$ の定義における低級アルキルは、前記と同義である。

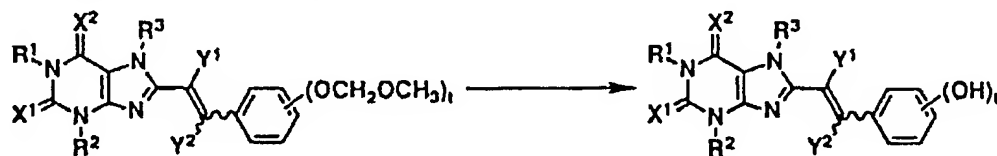
化合物 (I-j) は、製造法 4 の方法に準じて得られる化合物 (I-i) [化合物 (I) において Z が低級アルコキシカルボニル置換の低級アルコキシを置換基として有するフェニルである化合物] を水酸化ナトリウム、水酸化リチウム等の水酸化アルカリ金属等の存在下加水

(I-j)

分解することにより得ることができる。反応溶媒としては、水とジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテルあるいはメタノール、エタノール等のアルコールとの混合溶媒が用いられる。反応は、室温～用いた溶媒の沸点で、10分～12時間で終了する。

#### 製造法 7

化合物 (I) において Z がヒドロキシを置換基として有するフェニルである化合物 (I-m) は、次の反応工程によっても得られる。



(I-k)

(式中、 $t$ は1～3の整数を表し、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $Y^1$ 及び $Y^2$ は前記と同義である)

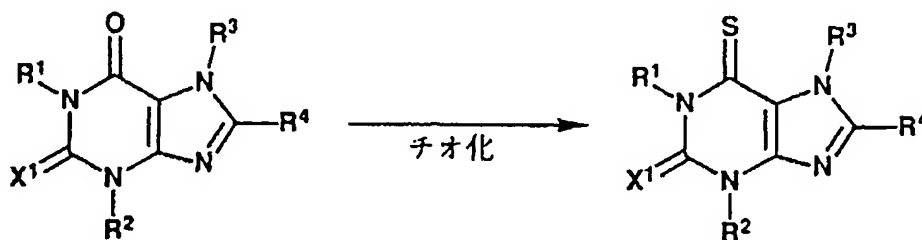
化合物 (I-m) は、製造法 1、製造法 2 または製造法 4 の方法に準じて得られる化合物 (I-k) [化合物 (I) において Z がメトキシメトキシを置換基として有するフェニルである化合物] を塩化水素ガス、塩酸水溶液等の存在下処理することにより得ることができる。反

(I-m)

応溶媒としては、ジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル、メタノール、エタノール等のアルコール等が用いられる。反応は、室温～用いた溶媒の沸点で、1～20時間で終了する。

#### 製造法 8

化合物 (I) において  $X^2$  が S である化合物 (I-o) は、次の反応工程によっても得られる。



(I-n)

(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 及び $X^1$ は前記と同義である)

化合物 (I-o) は、製造法 1～製造法 7 の方法に準じて得られる化合物 (I-n) [化合物 (I) において  $X^2$  が O である化合物] をチオ化剤と反応させることにより得ることができる。チオ化剤としては、五硫化リン、ローソン試薬等が例示される。反応溶媒としては、ピリジン、ジメチルホルムアミド、ジオキサン、テトラヒドロフラン等が、好ましくはピリジンが用いられる。反応は、50～180℃で10分～36時間で終了する。

上述した製造法における目的化合物は、有機合成化学で常用される精製法、例えば濾過、抽出、洗浄、乾燥、

(I-o)

濃縮、再結晶、各種クロマトグラフィー等に付して単離精製することができる。

化合物 (I) の塩を取得したい時、化合物 (I) が塩の形で得られる場合には、そのまま精製すればよく、また、遊離の形で得られる場合には、適当な溶媒に溶解または懸濁し、酸または塩基を加え生成した塩を単離精製すればよい。

また、化合物 (I) 及びその薬理的に許容される塩は、水あるいは各種溶媒との付加物の形で存在することもあるが、これら付加物も本発明の治療剤として用いることができる。

以下に化合物（１）の具体例の名称を第１表に、構造を第２表に示す。

第１表－１

化合物番号	名 称
1	(E)-8-(3, 4-ジメトキシスチリル)-7-メチル-1, 3- ジプロピル キサンチン
2	(E)-8-(3, 4, 5-トリメトキシスチリル) カフェイン
3	(E)-7- メチル-1, 3- ジプロピル-8- スチリルキサンチン
4	(E)-1, 3- ジエチル-7- メチル-8-(3, 4, 5-トリメトキシ スチリル) キサンチン
5	(E)-7- メチル-1, 3- ジプロピル-8-(3, 4, 5-トリメトキシ スチリル) キサンチン
6	(E)-8-(4-メトキシスチリル)-7-メチル-1, 3- ジプロピル キサンチン
7	(E)-1, 3- ジアリル-7- メチル-8-(3, 4, 5-トリメトキシ スチリル) キサンチン
8	(E)-1, 3- ジブチル-8-(3, 4, 5-トリメトキシスチリル) キサンチン
9	(E)-1, 3- ジブチル-7- メチル-8-(3, 4, 5-トリメトキシ スチリル) キサンチン
10	(E)-1, 3- ジプロピル-8-(3, 4, 5-トリメトキシスチリル) キサンチン
11	(E)-8-(3, 4, 5-トリメトキシスチリル) テオフィリン
12	(E)-1, 3- ジアリル-8-(3, 4, 5-トリメトキシスチリル) キサンチン
13	(E)-8-(4-メトキシ-2, 3- ジメチルスチリル)-1, 3-ジプロピル キサンチン
14	(E)-8-(4-メトキシ-2, 3- ジメチルスチリル)-7-メチル-1, 3- ジプロピルキサンチン
15	(E)-8-(2, 4-ジメトキシ-3- メチルスチリル)-1, 3-ジプロピル キサンチン
16	(E)-8-(2, 4-ジメトキシ-3- メチルスチリル)-7-メチル-1, 3- ジプロピルキサンチン
17	(E)-8-[2-(1, 4- ベンゾジオキサン-6- イル) ビニル]-1, 3- ジプロピルキサンチン
18	(E)-8-[2-(1, 4- ベンゾジオキサン-6- イル) ビニル]-7- メチル-1, 3- ジプロピルキサンチン
19	(E)-8-(3, 4-メチレンジオキシスチリル)-1, 3-ジプロピル キサンチン
20	(E)-7- メチル-8-(3, 4-メチレンジオキシスチリル)-1, 3- ジプロピルキサンチン
21	(E)-1, 3- ジプロピル-8-(2, 3, 4-トリメトキシスチリル) キサンチン
22	(E)-7- メチル-1, 3- ジプロピル-8-(2, 3, 4-トリメトキシ スチリル) キサンチン

第1表-2

化合物番号	名 称
2 3	(E)-1,3- ジブロピル-8-(2,4,5-トリメトキシスチリル) キサンチン
2 4	(E)-7- メチル-1,3- ジブロピル-8-(2,4,5-トリメトキシ スチリル) キサンチン
2 5	(E)-8-(2,4-ジメトキシスチリル)-1,3-ジブロピルキサンチン
2 6	(E)-8-(2,4-ジメトキシスチリル)-7-メチル-1,3- ジブロピル キサンチン
2 7	(E)-8-(4-ベンジルオキシ-3,5- ジメトキシスチリル) -1,3- ジブロピルキサンチン
2 8	(E)-8-(4-ベンジルオキシ-3,5- ジメトキシスチリル) -7- メチル-1,3- ジブロピルキサンチン
2 9	(E)-8-(2,3-ジメトキシスチリル)-1,3-ジブロピルキサンチン
3 0	(E)-8-(2,3-ジメトキシスチリル)-7-メチル-1,3- ジブロピル キサンチン
3 1	(E)-8-(3,4-ジメチルスチリル)-1,3-ジブロピルキサンチン
3 2	(E)-8-(3,4-ジメチルスチリル)-7-メチル-1,3- ジブロピル キサンチン
3 3	(E)-8-(3,5-ジメトキシスチリル)-1,3-ジブロピルキサンチン
3 4	(E)-8-(3,5-ジメトキシスチリル)-7-メチル-1,3- ジブロピル キサンチン
3 5	(E)-8-(3-ニトロスチリル)-1,3-ジブロピルキサンチン
3 6	(E)-7- メチル-8-(3-ニトロスチリル)-1,3-ジブロピル キサンチン
3 7	(E)-8-(3-フルオロスチリル)-1,3-ジブロピルキサンチン
3 8	(E)-8-(3-フルオロスチリル)-7-メチル-1,3- ジブロピル キサンチン
3 9	(E)-8-(3-クロロスチリル)-1,3-ジブロピルキサンチン
4 0	(E)-8-(3-クロロスチリル)-7-メチル-1,3- ジブロピル キサンチン
4 1	(E)-8-(2-クロロスチリル)-1,3-ジブロピルキサンチン
4 2	(E)-8-(2-クロロスチリル)-7-メチル-1,3- ジブロピル キサンチン
4 3	(E)-8-(2-フルオロスチリル)-1,3-ジブロピルキサンチン
4 4	(E)-8-(2-フルオロスチリル)-7-メチル-1,3- ジブロピル キサンチン

第1表-3

化合物番号	名 称
4 5	(E)-8-(4-メトキシ-2,5-ジメチルスチリル)-1,3-ジプロピルキサンチン
4 6	(E)-8-(4-メトキシ-2,5-ジメチルスチリル)-7-メチル-1,3-ジプロピルキサンチン
4 7	(Z)-8-(3,4-ジメトキシスチリル)-7-メチル-1,3-ジプロピルキサンチン
4 8	(E)-8-(4-エトキシスチリル)-1,3-ジプロピルキサンチン
4 9	(E)-8-(4-エトキシスチリル)-7-メチル-1,3-ジプロピルキサンチン
5 0	(E)-8-(4-プロポキシスチリル)-1,3-ジプロピルキサンチン
5 1	(E)-7-メチル-8-(4-プロポキシスチリル)-1,3-ジプロピルキサンチン
5 2	(E)-8-(4-ブトキシスチリル)-1,3-ジプロピルキサンチン
5 3	(E)-8-(4-ブトキシスチリル)-7-メチル-1,3-ジプロピルキサンチン
5 4	(E)-8-(3,4-ジヒドロキシスチリル)-7-メチル-1,3-ジプロピルキサンチン
5 5	(E)-8-(3,4-ジエトキシスチリル)-7-メチル-1,3-ジプロピルキサンチン
5 6	(E)-8-(3-プロモ-4-メトキシスチリル)-1,3-ジプロピルキサンチン
5 7	(E)-8-(3-プロモ-4-メトキシスチリル)-7-メチル-1,3-ジプロピルキサンチン
5 8	(E)-8-(2-プロモ-4,5-ジメトキシスチリル)-1,3-ジプロピルキサンチン
5 9	(E)-8-(2-プロモ-4,5-ジメトキシスチリル)-7-メチル-1,3-ジプロピルキサンチン
6 0	(E)-8-(3-プロモ-4,5-ジメトキシスチリル)-1,3-ジプロピルキサンチン
6 1	(E)-8-(3-プロモ-4,5-ジメトキシスチリル)-7-メチル-1,3-ジプロピルキサンチン
6 2	(E)-8-[2-(4-メトキシナフチル)ビニル]-1,3-ジプロピルキサンチン
6 3	(E)-8-[2-(4-メトキシナフチル)ビニル]-7-メチル-1,3-ジプロピルキサンチン
6 4	(E)-8-(3-ヒドロキシ-4-メトキシスチリル)-7-メチル-1,3-ジプロピルキサンチン
6 5	(Z)-8-(3,4-ジメトキシスチリル)-7-メチル-1,3-ジプロピルキサンチン
6 6	(E)-8-(3,4-ジメトキシスチリル)-7-エチル-1,3-ジプロピルキサンチン

第1表-4

化合物番号	名 称
6 7	(E)-8-(3,4-ジメトキシスチリル)-7-プロパルギル-1,3-ジプロピルキサンチン
6 8	(E)-8-[3,4-ビス(メトキシメトキシ)スチリル]-7-メチル-1,3-ジプロピルキサンチン
6 9	(E)-1,3-ジアリル-8-(3,4-ジメトキシスチリル)キサンチン
7 0	(E)-1,3-ジアリル-8-(3,4-ジメトキシスチリル)-7-メチルキサンチン
7 1	(E)-8-(3,4-ジメトキシスチリル)-1,3-ジプロピル-2-チオキサンチン
7 2	(E)-8-(3,4-ジメトキシスチリル)-7-メチル-1,3-ジプロピル-2-チオキサンチン
7 3	(E)-8-(3,4-ジメトキシスチリル)-1,3-ジエチルキサンチン
7 4	(E)-8-(3,4-ジメトキシスチリル)-1,3-ジエチル-7-メチルキサンチン
7 5	(E)-8-(2,3-ジメトキシスチリル)-1,3-ジエチルキサンチン
7 6	(E)-8-(2,3-ジメトキシスチリル)-1,3-ジエチル-7-メチルキサンチン
7 7	(E)-8-(2,4-ジメトキシスチリル)-1,3-ジエチルキサンチン
7 8	(E)-8-(2,4-ジメトキシスチリル)-1,3-ジエチル-7-メチルキサンチン
7 9	(E)-1,3-ジエチル-8-(2,3,4-トリメトキシスチリル)キサンチン
8 0	(E)-1,3-ジエチル-7-メチル-8-(2,3,4-トリメトキシスチリル)キサンチン
8 1	(E)-1,3-ジエチル-8-(4-メトキシ-2,3-ジメチルスチリル)キサンチン
8 2	(E)-1,3-ジエチル-8-(4-メトキシ-2,3-ジメチルスチリル)-7-メチルキサンチン
8 3	(E)-1,3-ジエチル-8-(4-メトキシ-2,5-ジメチルスチリル)キサンチン
8 4	(E)-1,3-ジエチル-8-(4-メトキシ-2,5-ジメチルスチリル)-7-メチルキサンチン
8 5	(E)-8-(2,4-ジメトキシ-3-メチルスチリル)-1,3-ジエチルキサンチン
8 6	(E)-8-(2,4-ジメトキシ-3-メチルスチリル)-1,3-ジエチル-7-メチルキサンチン
8 7	(E)-1,3-ジエチル-8-(3,4-メチレンジオキシスチリル)キサンチン
8 8	(E)-1,3-ジエチル-7-メチル-8-(3,4-メチレンジオキシスチリル)キサンチン

第1表-5

化合物番号	名 称
89	(E)-8-[2-(1,4-ベンゾジオキサン-6-イル)ビニル]-1,3-ジエチルキサンチン
90	(E)-8-[2-(1,4-ベンゾジオキサン-6-イル)ビニル]-1,3-ジエチル-7-メチルキサンチン
91	(E)-8-(2,3,4-トリメトキシスチリル)テオフィリン
92	(E)-8-(2,3,4-トリメトキシスチリル)カフェイン
93	(E)-8-(4-メトキシ-2,3-ジメチルスチリル)テオフィリン
94	(E)-8-(4-メトキシ-2,3-ジメチルスチリル)カフェイン
95	(E)-8-(3,4-メチレンジオキシスチリル)テオフィリン
96	(E)-8-(3,4-メチレンジオキシスチリル)カフェイン
97	(E)-8-(2,3-ジメトキシスチリル)テオフィリン
98	(E)-8-(2,3-ジメトキシスチリル)カフェイン
99	(E)-8-(2,4-ジメトキシスチリル)テオフィリン
100	(E)-8-(2,4-ジメトキシスチリル)カフェイン
101	(E)-8-(4-メトキシ-2,5-ジメチルスチリル)テオフィリン
102	(E)-8-(4-メトキシ-2,5-ジメチルスチリル)カフェイン
103	(E)-8-(2,4-ジメトキシ-3-メチルスチリル)テオフィリン
104	(E)-8-(2,4-ジメトキシ-3-メチルスチリル)カフェイン
105	(E)-8-(2-クロロ-3,4-ジメトキシスチリル)-1,3-ジエチルキサンチン
106	(E)-8-(2-クロロ-3,4-ジメトキシスチリル)-1,3-ジエチル-7-メチルキサンチン
107	(E)-8-(2-クロロ-3,4-ジメトキシスチリル)テオフィリン
108	(E)-8-(2-クロロ-3,4-ジメトキシスチリル)カフェイン
109	(E)-8-(2,5-ジメチルスチリル)-1,3-ジエチルキサンチン
110	(E)-8-(2,5-ジメチルスチリル)-1,3-ジエチル-7-メチルキサンチン

第1表-6

化合物番号	名 称
1 1 1	(E)-8-(3,4-ジフルオロスチリル)-1,3-ジエチルキサンチン
1 1 2	(E)-8-(3,4-ジフルオロスチリル)-1,3-ジエチル-7-メチル キサンチン
1 1 3	(E)-8-(3-ブロモ-4-メトキシスチリル)-1,3-ジエチル キサンチン
1 1 4	(E)-8-(3-ブロモ-4-メトキシスチリル)-1,3-ジエチル-7- メチルキサンチン
1 1 5	(E)-8-(3-ブロモ-4-メトキシスチリル) テオフィリン
1 1 6	(E)-8-(3-ブロモ-4-メトキシスチリル) カフェイン
1 1 7	(E)-8-(2-ブロモ-4,5-ジメトキシスチリル)-1,3-ジエチル キサンチン
1 1 8	(E)-8-(2-ブロモ-4,5-ジメトキシスチリル)-1,3-ジエチル -7-メチルキサンチン
1 1 9	(E)-8-(4,5-ジメトキシ-2-ニトロスチリル)-1,3-ジエチル キサンチン
1 2 0	(E)-8-(4,5-ジメトキシ-2-ニトロスチリル)-1,3-ジエチル -7-メチルキサンチン
1 2 1	(E)-1,3-ジエチル-8-(3-メトキシ-2-ニトロスチリル) キサンチン
1 2 2	(E)-1,3-ジエチル-8-(3-メトキシ-2-ニトロスチリル) -7-メチルキサンチン
1 2 3	(E)-8-(4-エトキシスチリル)-1,3-ジエチルキサンチン
1 2 4	(E)-8-(4-エトキシスチリル)-1,3-ジエチル-7-メチル キサンチン
1 2 5	(E)-1,3-ジエチル-8-(4-プロポキシスチリル) キサンチン
1 2 6	(E)-1,3-ジエチル-7-メチル-8-(4-プロポキシスチリル) キサンチン
1 2 7	(E)-1,3-ジエチル-8-(3-フルオロスチリル) キサンチン
1 2 8	(E)-1,3-ジエチル-8-(3-フルオロスチリル)-7-メチル キサンチン
1 2 9	(E)-8-(3,5-ジメトキシスチリル)-1,3-ジエチルキサンチン
1 3 0	(E)-8-(3,5-ジメトキシスチリル)-1,3-ジエチル-7-メチル キサンチン
1 3 1	(E)-8-(3-クロロスチリル)-1,3-ジエチルキサンチン
1 3 2	(E)-8-(3-クロロスチリル)-1,3-ジエチル-7-メチル キサンチン

第1表-7

化合物番号	名 称
1 3 3	(E)-1,3- ジエチル-8-( $\alpha$ - メチルスチリル) キサンチン
1 3 4	(E)-1,3- ジエチル-7- メチル-8-( $\alpha$ - メチルスチリル) キサンチン
1 3 5	(E)-1,3- ジエチル-8-(4-トリフルオロメチルスチリル) キサンチン
1 3 6	(E)-1,3- ジエチル-7- メチル-8-(4-トリフルオロメチルスチリル) キサンチン
1 3 7	(E)-1,3- ジエチル-8-( $\alpha$ - フルオロスチリル) キサンチン
1 3 8	(E)-1,3- ジエチル-8-( $\alpha$ - フルオロスチリル)-7-メチル キサンチン
1 3 9	(E)-1,3- ジエチル-8-(3-メトキシスチリル) キサンチン
1 4 0	(E)-1,3- ジエチル-8-(3-メトキシスチリル)-7-メチル キサンチン
1 4 1	(E)-8-(4-ブロモスチリル)-1,3-ジエチルキサンチン
1 4 2	(E)-8-(4-ブロモスチリル)-1,3-ジエチル-7- メチル キサンチン
1 4 3	(E)-1,3- ジエチル-8-(3-トリフルオロメトキシスチリル) キサンチン
1 4 4	(E)-1,3- ジエチル-7- メチル-8-(3-トリフルオロメトキシスチリル) キサンチン
1 4 5	(E)-1,3- ジエチル-8-(4-メトキシメトキシスチリル) キサンチン
1 4 6	(E)-1,3- ジエチル-8-(4-メトキシメトキシスチリル)-7-メチルキサンチン
1 4 7	(E)-8-(4-プトキシスチリル)-1,3-ジエチルキサンチン
1 4 8	(E)-8-(4-プトキシスチリル)-1,3-ジエチル-7- メチル キサンチン
1 4 9	(E)-1,3- ジエチル-8-(4-フルオロスチリル) キサンチン
1 5 0	(E)-1,3- ジエチル-8-(4-フルオロスチリル)-7-メチル キサンチン
1 5 1	(E)-1,3- ジエチル-8-(4-メチルスチリル) キサンチン
1 5 2	(E)-1,3- ジエチル-7- メチル-8-(4-メチルスチリル) キサンチン
1 5 3	(E)-8-[3,5-ビス (トリフルオロメチル) スチリル]-1,3-ジエチルキサンチン
1 5 4	(E)-8-[3,5-ビス (トリフルオロメチル) スチリル]-1,3-ジエチル-7- メチルキサンチン



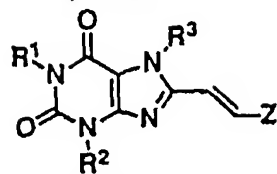
第1表~8

化合物番号	名 称
1 5 5	(E)-8-(3,5-ジフルオロスチリル)-1,3-ジエチルキササンチン
1 5 6	(E)-8-(3,5-ジフルオロスチリル)-1,3-ジエチル-7-メチルキササンチン
1 5 7	(E)-1,3-ジエチル-8-(2-メトキシスチリル)キササンチン
1 5 8	(E)-1,3-ジエチル-8-(2-メトキシスチリル)-7-メチルキササンチン
1 5 9	(E)-1,3-ジエチル-8-(3-ニトロスチリル)キササンチン
1 6 0	(E)-1,3-ジエチル-7-メチル-8-(3-ニトロスチリル)キササンチン
1 6 1	(E)-8-(3-ブロモスチリル)-1,3-ジエチルキササンチン
1 6 2	(E)-8-(3-ブロモスチリル)-1,3-ジエチル-7-メチルキササンチン
1 6 3	(E)-1,3-ジエチル-8-(3-トリフルオロメチルスチリル)キササンチン
1 6 4	(E)-1,3-ジエチル-7-メチル-8-(3-トリフルオロメチルスチリル)キササンチン
1 6 5	(E)-8-(2-ブロモ-4,5-メチレンジオキシスチリル)-1,3-ジエチルキササンチン
1 6 6	(E)-8-(2-ブロモ-4,5-メチレンジオキシスチリル)-1,3-ジエチル-7-メチルキササンチン
1 6 7	(E)-1,3-ジエチル-8-(2-フルオロスチリル)キササンチン
1 6 8	(E)-1,3-ジエチル-8-(2-フルオロスチリル)-7-メチルキササンチン
1 6 9	(E)-8-[4-(N,N-ジメチルアミノ)スチリル]-1,3-ジエチルキササンチン
1 7 0	(E)-1,3-ジエチル-8-(4-フェニルスチリル)キササンチン
1 7 1	(E)-1,3-ジエチル-7-メチル-8-(4-フェニルスチリル)キササンチン
1 7 2	(E)-1,3-ジエチル-8-(3-フルオロ-4-メトキシスチリル)キササンチン
1 7 3	(E)-1,3-ジエチル-8-(3-フルオロ-4-メトキシスチリル)-7-メチルキササンチン
1 7 4	(E)-1,3-ジエチル-8-(4-メトキシ-3-メチルスチリル)キササンチン
1 7 5	(E)-1,3-ジエチル-8-(4-メトキシ-3-メチルスチリル)-7-メチルキササンチン
1 7 6	(E)-8-(3-クロロ-4-フルオロスチリル)-1,3-ジエチルキササンチン

第1表-9

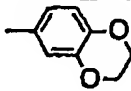
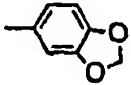
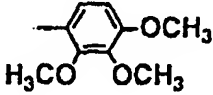
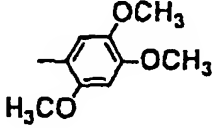
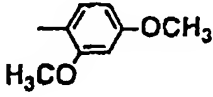
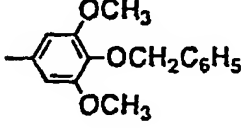
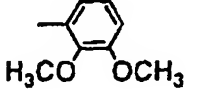
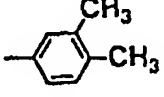
化合物番号	名 称
177	(E)-8-(3-クロロ-4-フルオロスチリル)-1,3-ジエチル-7-メチルキサンチン
178	(E)-1,3-ジエチル-8-(3-メトキシ-4,5-メチレンジオキシスチリル)キサンチン
179	(E)-1,3-ジエチル-8-(3-メトキシ-4,5-メチレンジオキシスチリル)-7-メチルキサンチン
180	(E)-1,3-ジエチル-8-(3-フルオロ-2-メチルスチリル)キサンチン
181	(E)-1,3-ジエチル-8-(3-フルオロ-2-メチルスチリル)-7-メチルキサンチン
182	(E)-8-(3,4-ジヒドロキシスチリル)-1,3-ジエチル-7-メチルキサンチン
183	(E)-1,3-ジエチル-8-(3-ヒドロキシ-4-メトキシスチリル)-7-メチルキサンチン
184	(E)-1,3-ジエチル-8-(4-ヒドロキシスチリル)-7-メチルキサンチン
185	(E)-8-(4-ベンジルオキシスチリル)-1,3-ジエチル-7-メチルキサンチン
186	(E)-8-[4-(4-プロモプトキシ)スチリル]-1,3-ジエチル-7-メチルキサンチン
187	(E)-8-[4-(4-アジドプトキシ)スチリル]-1,3-ジエチル-7-メチルキサンチン
188	(E)-8-[4-(4-アミノプトキシ)スチリル]-1,3-ジエチル-7-メチルキサンチン
189	(E)-8-(4-エトキシカルボニルメトキシスチリル)-1,3-ジエチル-7-メチルキサンチン
190	(E)-8-(4-カルボキシメトキシスチリル)-1,3-ジエチル-7-メチルキサンチン
191	(E)-1,3-ジエチル-8-(3-フェノキシスチリル)キサンチン
192	(E)-1,3-ジエチル-7-メチル-8-(3-フェノキシスチリル)キサンチン
193	(E)-1,3-ジエチル-8-(4-ヒドロキシスチリル)キサンチン
194	(E)-1,3-ジエチル-8-(4-ヒドロキシ-2,3-ジメチルスチリル)-7-メチルキサンチン

第2表-1

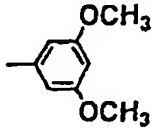
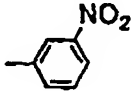

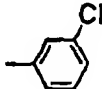


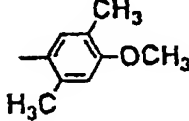
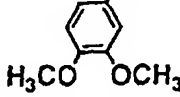


化合物番号	-R <sup>1</sup>	-R <sup>2</sup>	-Z	-R <sup>3</sup>
1	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>		-CH <sub>3</sub>
2	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>		"
3	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>		"
4	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>		"
5	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	"	"
6	"	"		"
7	-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>		"
8	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	"	-H
9	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	"	-CH <sub>3</sub>
10	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	"	-H
11	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	"	"
12	-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	"	"
13	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>		"
14	"	"	"	-CH <sub>3</sub>
15	"	"		-H
16	"	"	"	-CH <sub>3</sub>

第2表- 2

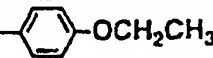

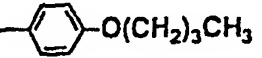
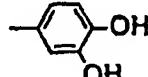
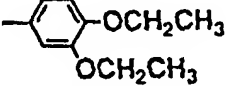
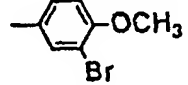
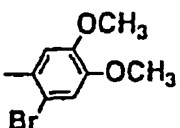
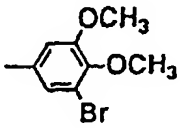
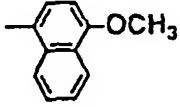
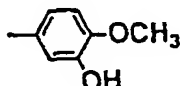
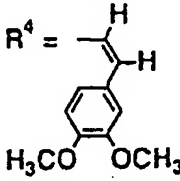
化合物番号	-R <sup>1</sup>	-R <sup>2</sup>	-Z	-R <sup>3</sup>
17	$-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	$-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$		-H
18	"	"	"	-CH <sub>3</sub>
19	"	"		-H
20	"	"	"	-CH <sub>3</sub>
21	"	"		-H
22	"	"	"	-CH <sub>3</sub>
23	"	"		-H
24	"	"	"	-CH <sub>3</sub>
25	"	"		-H
26	"	"	"	-CH <sub>3</sub>
27	"	"		-H
28	"	"	"	-CH <sub>3</sub>
29	"	"		-H
30	"	"	"	-CH <sub>3</sub>
31	"	"		-H
32	"	"	"	-CH <sub>3</sub>

第2表- 3

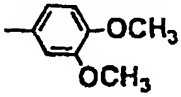
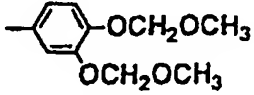
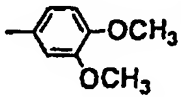
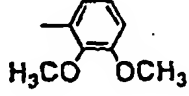
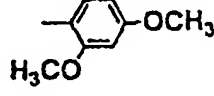
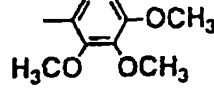
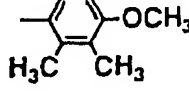
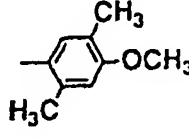
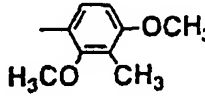
化合物番号	-R <sup>1</sup>	-R <sup>2</sup>	-Z	-R <sup>3</sup>
33	$-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	$-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$		-H
34	"	"	"	-CH <sub>3</sub>
35	"	"		-H
36	"	"	"	-CH <sub>3</sub>
37	"	"		-H
38	"	"	"	-CH <sub>3</sub>
39	"	"		-H
40	"	"	"	-CH <sub>3</sub>
41	"	"		-H
42	"	"	"	-CH <sub>3</sub>
43	"	"		-H
44	"	"	"	-CH <sub>3</sub>
45	"	"		-H
46	"	"	"	-CH <sub>3</sub>
47*	"	"	$\text{R}^4 = \text{CH}=\text{CH}-$ 	"

\*: 化合物1との約6 : 4の混合物

第2表- 4

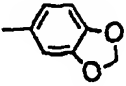
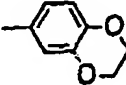
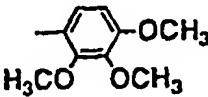
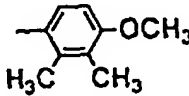
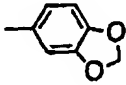
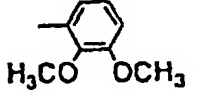
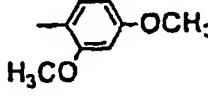
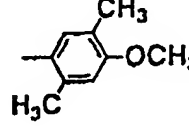
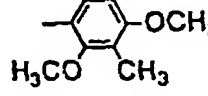
化合物番号	-R <sup>1</sup>	-R <sup>2</sup>	-Z	-R <sup>3</sup>
48	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>		-H
49	"	"	"	-CH <sub>3</sub>
50	"	"		-H
51	"	"	"	-CH <sub>3</sub>
52	"	"		-H
53	"	"	"	-CH <sub>3</sub>
54	"	"		"
55	"	"		"
56	"	"		-H
57	"	"	"	-CH <sub>3</sub>
58	"	"		-H
59	"	"	"	-CH <sub>3</sub>
60	"	"		-H
61	"	"	"	-CH <sub>3</sub>
62	"	"		-H
63	"	"	"	-CH <sub>3</sub>
64	"	"		"
65	"	"	$R^4 =$ 	"

第2表- 5

化合物番号	-R <sup>1</sup>	-R <sup>2</sup>	-Z	-R <sup>3</sup>
66	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>		-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
67	"	"	"	-CH <sub>2</sub> C≡CH
68	"	"		-CH <sub>3</sub>
69	-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>		-H
70	"	"	"	-CH <sub>3</sub>
71*	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	"	-H
72*	"	"	"	-CH <sub>3</sub>
73	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	"	-H
74	"	"	"	-CH <sub>3</sub>
75	"	"		-H
76	"	"	"	-CH <sub>3</sub>
77	"	"		-H
78	"	"	"	-CH <sub>3</sub>
79	"	"		-H
80	"	"	"	-CH <sub>3</sub>
81	"	"		-H
82	"	"	"	-CH <sub>3</sub>
83	"	"		-H
84	"	"	"	-CH <sub>3</sub>
85	"	"		-H
86	"	"	"	-CH <sub>3</sub>

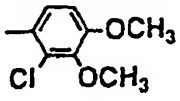
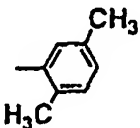
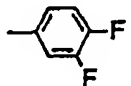
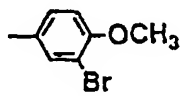
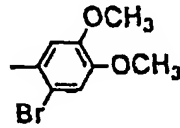
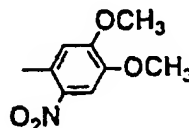
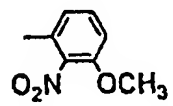
\*: 2位チオ体

第2表- 6

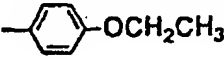
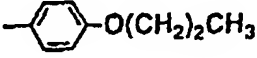

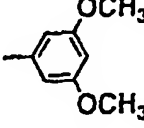

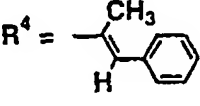
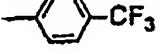
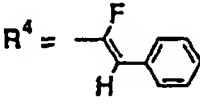
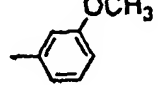
化合物番号	-R <sup>1</sup>	-R <sup>2</sup>	-Z	-R <sup>3</sup>
87	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>		-H
88	"	"	"	-H <sub>3</sub>
89	"	"		-H
90	"	"	"	-CH <sub>3</sub>
91	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>		-H
92	"	"	"	-CH <sub>3</sub>
93	"	"		-H
94	"	"	"	-CH <sub>3</sub>
95	"	"		-H
96	"	"	"	-CH <sub>3</sub>
97	"	"		-H
98	"	"	"	-CH <sub>3</sub>
99	"	"		-H
100	"	"	"	-CH <sub>3</sub>
101	"	"		-H
102	"	"	"	-CH <sub>3</sub>
103	"	"		-H
104	"	"	"	-CH <sub>3</sub>



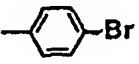
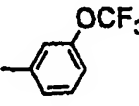
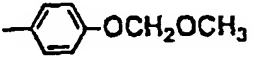
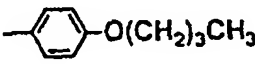
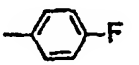
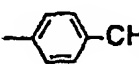
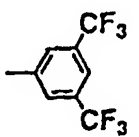
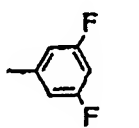
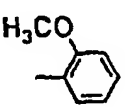
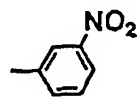
第2表-7

化合物番号	-R <sup>1</sup>	-R <sup>2</sup>	-Z	-R <sup>3</sup>
105	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>		-H
106	"	"	"	-CH <sub>3</sub>
107	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	"	-H
108	"	"	"	-CH <sub>3</sub>
109	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>		-H
110	"	"	"	-CH <sub>3</sub>
111	"	"		-H
112	"	"	"	-CH <sub>3</sub>
113	"	"		-H
114	"	"	"	-CH <sub>3</sub>
115	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	"	-H
116	"	"	"	-CH <sub>3</sub>
117	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>		-H
118	"	"	"	-CH <sub>3</sub>
119	"	"		-H
120	"	"	"	-CH <sub>3</sub>
121	"	"		-H
122	"	"	"	-CH <sub>3</sub>


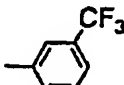
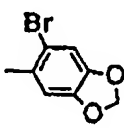

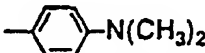
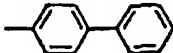
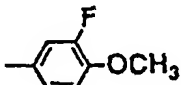
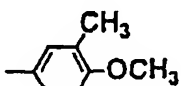
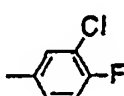
第2表- 8

化合物番号	-R <sup>1</sup>	-R <sup>2</sup>	-Z	-R <sup>3</sup>
123	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>		-H
124	"	"	"	-CH <sub>3</sub>
125	"	"		-H
126	"	"	"	-CH <sub>3</sub>
127	"	"		-H
128	"	"	"	-CH <sub>3</sub>
129	"	"		-H
130	"	"	"	-CH <sub>3</sub>
131	"	"		-H
132	"	"	"	-CH <sub>3</sub>
133	"	"	R <sup>4</sup> = 	-H
134	"	"	"	-CH <sub>3</sub>
135	"	"		-H
136	"	"	"	-CH <sub>3</sub>
137	"	"	R <sup>4</sup> = 	-H
138	"	"	"	-CH <sub>3</sub>
139	"	"		-H
140	"	"	"	-CH <sub>3</sub>

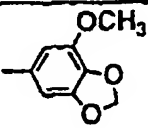
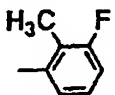
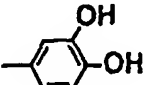
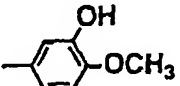
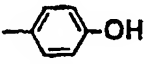
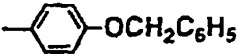
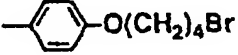
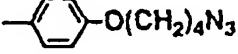
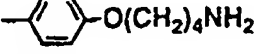
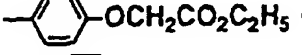

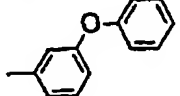
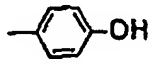
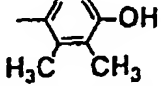
第2表- 9

化合物番号	-R <sup>1</sup>	-R <sup>2</sup>	-Z	-R <sup>3</sup>
141	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>		-H
142	"	"	"	-CH <sub>3</sub>
143	"	"		-H
144	"	"	"	-CH <sub>3</sub>
145	"	"		-H
146	"	"	"	-CH <sub>3</sub>
147	"	"		-H
148	"	"	"	-CH <sub>3</sub>
149	"	"		-H
150	"	"	"	-CH <sub>3</sub>
151	"	"		-H
152	"	"	"	-CH <sub>3</sub>
153	"	"		-H
154	"	"	"	-CH <sub>3</sub>
155	"	"		-H
156	"	"	"	-CH <sub>3</sub>
157	"	"		-H
158	"	"	"	-CH <sub>3</sub>
159	"	"		-H
160	"	"	"	-CH <sub>3</sub>

第2表-10

化合物番号	-R <sup>1</sup>	-R <sup>2</sup>	-Z	-R <sup>3</sup>
161	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>		-H
162	"	"	"	-CH <sub>3</sub>
163	"	"		-H
164	"	"	"	-CH <sub>3</sub>
165	"	"		-H
166	"	"	"	-CH <sub>3</sub>
167	"	"		-H
168	"	"	"	-CH <sub>3</sub>
169	"	"		-H
170	"	"		"
171	"	"	"	-CH <sub>3</sub>
172	"	"		-H
173	"	"	"	-CH <sub>3</sub>
174	"	"		-H
175	"	"	"	-CH <sub>3</sub>
176	"	"		-H
177	"	"	"	-CH <sub>3</sub>

第2表-11

化合物番号	-R <sup>1</sup>	-R <sup>2</sup>	-Z	-R <sup>3</sup>
178	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>		-H
179	"	"	"	-CH <sub>3</sub>
180	"	"		-H
181	"	"	"	-CH <sub>3</sub>
182	"	"		"
183	"	"		"
184	"	"		"
185	"	"		"
186	"	"		"
187	"	"		"
188	"	"		"
189	"	"		"
190	"	"		"
191	"	"		-H
192	"	"	"	-CH <sub>3</sub>
193	"	"		-H
194	"	"		-CH <sub>3</sub>

次に化合物 (I) の薬理作用について試験例に説明する。

#### 試験例 1 クロニジン誘発攻撃行動に対する作用

クロニジンの腹腔内投与により誘発される攻撃行動 [ヨーロッパ・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー (Eur. J. Pharmacol.)、29巻、374頁、1968年] に対する試験化合物の増強効果を調べた。

体重20~25gのddY系雄性マウス (日本SLC) を1群2匹用いて実験を行った。試験化合物は、Tween80 [ポリオキシエチレン (20) ソルビタンモノオレエート] を添

加した後、注射用蒸留水 (大塚製薬社製) で懸濁させて、また、クロニジン塩酸塩 (シグマ社製) は生理食塩水 (大塚製薬社製) に溶解させて用いた。試験化合物を含む懸濁液または試験化合物を含まない懸濁液 (対照) をそれぞれ経口投与 (マウス体重10g当り0.1ml) し、試験化合物投与60分後にクロニジン20mg/kgを腹腔内投与した。クロニジン投与直後から30分間、マウスの攻撃行動の回数を測定した。効果の判定は対照群および試験化合物投与群の攻撃回数値を比較した [有意差検定: スチューデントの t 検定 (Student's t-test)]。

結果を第3表に示す。

第3表-1

試験化合物	投与量 (mg/kg; 経口)	(カウント数; 攻撃回数 平均±S. E. M.)		試験化合物 投与群の攻撃回数/対 照群の攻撃回数
		対照群 (使用動物数)	試験化合物 投与群 (使用動物数)	
1	2.5	5.7±1.52 (20)	27.5±7.3 * (15)	4.8
2	1.25	6.2±1.87 (20)	29.0±7.9 * (15)	4.7
3	10	7.7±2.39 (15)	26.1±5.42 ** (15)	3.4
4	10	3.2±1.24 (15)	51.3±9.37 *** (15)	16.0
4	2.5	6.8±3.17 (15)	36.9±7.81 ** (15)	5.4
4	0.63	2.6±1.28 (10)	25.3±4.51 *** (15)	9.7

\* : p<0.05; \*\* : p<0.01; \*\*\* : p<0.001

第3表-2

試験化合物	投与量 (mg/kg; 経口)	(カウント数; 攻撃回数 平均±S. E. M.)		試験化合物 投与群の攻撃回数/対 照群の攻撃回数
		対照群 (使用動物数)	試験化合物 投与群 (使用動物数)	
5	5	7.3±2.56 (20)	25.4±7.71 * (15)	3.5
6	10	7.7±2.39 (15)	83.7±10.95 ** (15)	10.9
7	2.5	6.3±3.06 (15)	40.1±8.35 ** (15)	6.4
14	2.5	5.6±3.06 (15)	40.7±8.50 * (15)	7.3
18	10	4.1±1.80 (15)	26.2±7.32 ** (15)	6.4
18	2.5	2.2±1.25 (15)	8.6±3.74 * (15)	3.9

\* : p<0.05; \*\* : p<0.01; \*\*\* : p<0.001

第3表-3

試験化合物	投与量 (mg/kg; 経口)	(カウント数; 攻撃回数 平均±S. E. M.)		試験化合物 投与群の攻撃回数/対 照群の攻撃回数
		対照群 (使用動物数)	試験化合物 投与群 (使用動物数)	
2 2	10	4.9±2.41 (15)	33.1±5.18 *** (15)	6.8
4 9	10	2.6±1.36 (10)	81.5±13.97 ** (10)	31.3
7 0	10	7.6±3.33 (10)	60.3±11.71 ** (10)	7.9
7 4	10	4.3±0.97 (15)	73.3±8.75 *** (15)	17.0
7 4	2.5	6.1±1.71 (15)	51.3±8.70 *** (15)	8.4
7 4	0.63	6.1±1.71 (15)	23.2±5.19 ** (15)	3.8

\* : p<0.05; \*\* : p<0.01; \*\*\* : p<0.001



第3表-4

試験化合物	投与量 (mg/kg; 経口)	(カウント数; 攻撃回数 平均±S. E. M.)		試験化合物 投与群の攻撃回数/対 照群の攻撃回数
		対照群 (使用動物数)	試験化合物 投与群 (使用動物数)	
78	10	5.3±2.97 (15)	32.1±7.31 * (15)	6.1
80	10	4.9±1.51 (15)	67.5±9.35 *** (15)	13.8
80	2.5	4.9±1.51 (15)	59.3±12.37 *** (15)	12.1
80	0.63	6.5±2.46 (15)	30.3±7.00 ** (15)	4.7
82	10	7.7±2.49 (15)	61.8±11.89 *** (15)	8.0
82	2.5	6.5±2.46 (15)	59.0±13.31 *** (15)	9.1

\* : p<0.05; \*\* : p<0.01; \*\*\* : p<0.001

第3表-5

試験化合物	投与量 (mg/kg; 経口)	(カウント数; 攻撃回数 平均±S. E. M.)		試験化合物 投与群の攻撃回数/対 照群の攻撃回数
		対照群 (使用動物数)	試験化合物 投与群 (使用動物数)	
8 2	0.63	6.5±2.46 (15)	55.1±12.58 ** (15)	8.5
8 4	10	2.9±2.51 (15)	16.1±3.70 ** (15)	6.9
8 6	10	5.0±1.55 (15)	51.5±8.73 *** (15)	10.3
8 6	2.5	5.0±1.55 (15)	30.9±6.39 ** (15)	6.2
8 8	10	5.4±2.03 (15)	40.9±7.33 *** (15)	7.6
8 8	2.5	5.4±2.03 (15)	54.7±10.76 *** (15)	10.1

\* : p<0.05; \*\* : p<0.01; \*\*\* : p<0.001

第3表-6

試験化合物	投与量 (mg/kg; 経口)	(カウント数; 攻撃回数 平均±S. E. M.)		試験化合物 投与群の攻撃回数/対 照群の攻撃回数
		対照群 (使用動物数)	試験化合物 投与群 (使用動物数)	
90	10	3.6±1.14 (15)	18.7±5.07 * (15)	5.2
92	10	6.4±2.98 (10)	55.4±14.66 ** (10)	8.7
106	10	4.1±2.60 (15)	22.3±8.04 * (15)	5.4
108	2.5	5.6±2.54 (15)	25.6±5.59 ** (15)	4.6
110	10	1.5±0.74 (15)	42.5±11.37 ** (15)	28.3
110	2.5	2.3±0.92 (15)	36.6±7.72 *** (15)	27.9

\* :  $p<0.05$ ; \*\* :  $p<0.01$ ; \*\*\* :  $p<0.001$

第3表-7

試験化合物	投与量 (mg/kg; 経口)	(カウント数; 平均±S.E.M.)		試験化合物 投与群の攻撃回数／対 照群の攻撃回数
		攻撃回数 対照群 (使用動物数)	攻撃回数 試験化合物 投与群 (使用動物数)	
114	10	2.1±1.46 (15)	37.8±8.66 ** (15)	18.0
124	10	3.7±2.41 (10)	50.5±17.7 * (10)	13.6
124	2.5	2.5±1.64 (15)	85.8±12.41 *** (15)	34.3
126	10	7.8±2.6 (10)	80.0±13.93 *** (10)	10.3
130	10	10.8±7.51 (10)	59.5±13.61 ** (10)	5.5
136	10	2.6±1.69 (10)	16.1±5.26 * (10)	6.2

\* : p<0.05; \*\* : p<0.01; \*\*\* : p<0.001

第3表-8

試験化合物	投与量 (mg/kg; 経口)	(カウント数; 攻撃回数 平均±S. E. M.)		試験化合物 投与群の攻撃回数/対 照群の攻撃回数
		対照群 (使用動物数)	試験化合物 投与群 (使用動物数)	
140	10	10.8±7.51 (10)	52.2±11.79 ** (10)	4.8
146	10	2.9±1.65 (10)	62.3±14.16 ** (10)	21.5
148	10	2.9±1.65 (10)	46.3±9.40 ** (10)	16.0
150	10	2.9±1.65 (10)	42.1±10.18 ** (10)	14.5
152	10	12.4±4.68 (5)	82.6±23.07 * (5)	6.7
162	10	2.1±1.13 (15)	17.9±6.67 * (15)	8.5

\* : p<0.05; \*\* : p<0.01; \*\*\* : p<0.001

第3表-9

試験化合物	投与量 (mg/kg; 経口)	(カウント数; 攻撃回数 平均±S.E.M.)		試験化合物 投与群の攻撃回数/対 照群の攻撃回数
		対照群 (使用動物数)	試験化合物 投与群 (使用動物数)	
168	10	7.6±3.33 (10)	53.9±8.59 *** (10)	7.1
173	10	7.6±3.33 (10)	46.8±14.89 * (10)	6.2
175	10	6.2±3.02 (10)	49.1±15.59 * (10)	7.9
179	10	6.4±2.98 (10)	67.7±16.08 ** (10)	10.6
181	10	6.2±3.02 (10)	49.5±9.09 *** (10)	8.0
184	10	7.6±3.30 (10)	77.1±11.47 *** (10)	10.1

\* : p<0.05; \*\* : p<0.01; \*\*\* : p<0.001

第3表-10

試験化合物	投与量 (mg/kg; 経口)	(カウント数; 攻撃回数 平均±S. E. M.)		試験化合物 投与群の攻撃回数／対 照群の攻撃回数
		対照群 (使用動物数)	試験化合物 投与群 (使用動物数)	
185	10	7.6±3.30 (10)	46.9±14.00 * (10)	6.2
テオフィリン	10	3.6±1.39 (15)	18.6±3.58 ** (15)	5.2

\* :  $p<0.05$ ; \*\* :  $p<0.01$ ; \*\*\* :  $p<0.001$   
 第3表によれば、本発明に用いられる化合物のクロニジンの腹腔内投与により誘発される攻撃行動に対し単回投与によって優れた増強効果を示した。

試験例2 急性毒性試験

体重20±1gのddY系雄性マウス（日本SLC）を1群3匹用い、試験化合物を経口投与した。投与後7日後の死亡状況を観察し最小致死量（MLD）値を求めた。

結果を第4表に示す。

第 4 表- 1

化合物番号	MLD (mg/kg)	化合物番号	MLD (mg/kg)
1	> 300	33	> 100
2	> 300	34	> 300
3	> 300	35	> 100
4	> 300	36	> 100
5	> 300	37	> 100
6	> 300	38	> 300
7	> 300	39	> 100
8	> 100	40	> 300
9	> 300	41	> 100
10	> 300	42	> 100
11	> 300	43	> 100
12	> 300	44	> 100
13	> 300	45	> 300
14	> 300	46	> 300
15	> 100	47	> 300
16	> 300	48	> 100
17	> 300	49	> 300
18	> 300	50	> 100
19	> 300	51	> 300
20	> 300	52	> 100
21	> 300	53	> 300
22	> 300	54	> 100
23	> 300	55	> 100
24	> 300	56	> 100
25	> 100	57	> 100
26	> 300	58	> 300
27	> 100	59	> 300
28	> 100	60	> 300
29	> 100	61	> 100
30	> 300	62	> 100
31	> 100	63	> 300
32	> 300	64	> 100



第 4 表- 2

化合物番号	MLD (mg/kg)	化合物番号	MLD (mg/kg)
65	> 300	97	> 100
66	> 300	98	> 300
67	> 300	99	> 100
68	> 100	100	> 300
69	> 100	101	> 100
70	> 100	102	> 100
71	> 100	103	> 100
72	> 300	104	> 100
73	> 300	105	> 100
74	> 300	106	> 300
75	> 300	107	> 100
76	> 300	108	> 300
77	> 100	109	> 300
78	> 300	110	> 300
79	> 300	111	> 300
80	> 300	112	> 300
81	> 300	113	> 100
82	> 300	114	> 100
83	> 300	115	> 100
84	> 300	116	> 300
85	> 300	117	> 100
86	> 300	118	> 100
87	> 300	119	> 100
88	> 300	120	> 300
89	> 100	121	> 300
90	> 300	122	> 100
91	> 300	123	> 100
92	> 300	124	> 300
93	> 100	125	> 100
94	> 100	126	> 300
95	> 300	127	> 100
96	> 300	128	> 300

第4表-3

化合物番号	MLD (mg/kg)	化合物番号	MLD (mg/kg)
129	> 100	162	> 100
130	> 300	163	> 100
131	> 100	164	> 100
132	> 300	165	> 100
133	> 100	166	> 100
134	> 300	167	> 100
135	> 100	168	> 100
136	> 300	169	> 100
137	> 100	170	> 100
138	> 100	171	> 100
139	> 100	172	> 100
140	> 300	173	> 100
141	> 100	174	> 100
142	> 100	175	> 100
143	> 100	176	> 100
144	> 100	177	> 100
145	> 100	178	> 100
146	> 100	179	> 100
147	> 100	180	> 100
148	> 100	181	> 100
149	> 100	182	> 100
150	> 100	183	> 100
151	> 100	184	> 100
152	> 100	185	> 100
153	> 100	186	> 100
154	> 100	187	> 100
155	> 100	188	> 100
156	> 100	189	> 100
157	> 100	190	> 100
158	> 100	191	> 100
159	> 100	192	> 100
160	> 100	193	> 100
161	> 100	194	> 100

第4表によれば、全てのMLD値は>100mg/kgあるいは>300mg/kgであり、毒性が弱く幅広い投与容量範囲で安全に用いることができる。

化合物(I)またはその薬理的に許容される塩は、クロニジン誘発攻撃行動に対し増強作用を示し、うつ病治療剤として有用である。

化合物(I)またはその薬理的に許容される塩は、そのままあるいは各種の製薬形態で使用する事ができ

る。本発明の製薬組成物は、活性成分として、有効な量の化合物(I)またはその薬理的に許容される塩を薬理的に許容される担体と均一に混合して製造できる。これらの製薬組成物は、経口的または注射による投与に適する単位服用形態にあることが望ましい。

経口服用形態にある組成物の調製においては、何らかの有用な薬理的に許容される担体を使用できる。例えば懸濁剤及びシロップ剤のような経口液体調製物は、水、

シュクロース、ソルビトール、フラクトース等の糖類、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール等のグリコール類、ゴマ油、オリーブ油、大豆油等の油類、p-ヒドロキシ安息香酸エステル類等の防腐剤、ストロベリーフレーバー、ペパーミント等のフレーバー類等を使用して製造できる。粉剤、丸剤、カプセル剤及び錠剤は、ラクトース、グルコース、シュクロース、マンニトール等の賦形剤、でん粉、アルギン酸ソーダ等の崩壊剤、ステアリン酸マグネシウム、タルク等の滑沢剤、ポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルセルロース、ゼラチン等の結合剤、脂肪酸エステル等の表面活性剤、グリセリン等の可塑剤等を用いて製造できる。錠剤及びカプセル剤は投与が容易であるという理由で、最も有用な単位経口投与剤である。錠剤やカプセル剤を製造する際には固体の製薬担体が用いられる。

また、注射剤の溶液は、蒸留水、塩溶液、グルコース溶液または塩水とグルコース溶液の混合物から成る担体を用いて調製することができる。この際、常法に従い適当な溶解補助剤および懸濁剤を用いて、溶液、懸濁液または分散液として調製される。

化合物(1)もしくはその薬理的に許容される塩は、上記製薬形態で経口的にまたは注射剤として非経口的に投与することができ、その有効容量及び投与回数は、投与形態、患者の年齢、体重、症状等により異なるが、通常1日当たり、0.01~25mg/kgを3~4回に分けて投与する。

以下に実施例及び参考例によって本発明の態様を説明する。

発明を実施するための最良の形態

#### 実施例1 錠剤

常法により次の組成からなる錠剤を作成した。

化合物1, 40g、ラクトース286.8gおよび馬鈴薯でんぷん60gを混合し、ヒドロキシプロピルセルロースの10%水溶液120gを加えた。この混合物を常法により練合し、造粒して乾燥させた後、整粒し打錠用顆粒とした。これにステアリン酸マグネシウム1.2gを加えて混合し、径8mmの杵をもった打錠機(菊水社製RT-15型)で打錠を行って、錠剤(1錠あたり活性成分20mgを含有する)を得た。以下に該錠剤1錠あたりの組成を第5表に示す。

第5表

錠剤1錠あたりの組成

化合物1	20 mg
ラクトース	143.4mg
馬鈴薯でんぷん	30 mg
ヒドロキシプロピルセルロース	6 mg
ステアリン酸マグネシウム	0.6mg
	200 mg

#### 実施例2 細粒剤

常法により次の組成からなる細粒剤を作成した。

化合物74, 20g、ラクトース655g及びとうもろこしでん

ぶん285gを混合し、ヒドロキシプロピルセルロースの10%水溶液400gを加えた。この混合物を常法により練合し、造粒した後乾燥させて、細粒剤(細粒剤1,000gあたり活性成分20gを含有する)を得た。以下に該細粒剤1包あたりの組成を第6表に示す。

第6表

細粒剤1包あたりの組成

化合物74	20mg
ラクトース	655mg
とうもろこしでんぶ	285mg
ヒドロキシプロピルセルロース	40mg
	1,000mg

#### 実施例3 カプセル剤

常法により次の組成からなるカプセル剤を作成した。

化合物80, 200g、アビセル995g及びステアリン酸マグネシウム5gを常法により混合した。この混合物をカプセル充填機(ザナシ社製、LZ-64型)により、ハードカプセル4号(1カプセルあたり120mg容量)に充填し、カプセル剤(1カプセルあたり活性成分20mgを包含する)を得た。以下にカプセル剤1錠あたりの組成を第7表に示す。

第7表

カプセル剤1錠あたりの組成

化合物80	20 mg
アビセル	99.5mg
ステアリン酸マグネシウム	0.5mg
	120 mg

#### 実施例4 注射剤

常法により次の組成からなる注射剤を作成した。

化合物82, 1gを精製ダイズ油100gに溶解し、精製卵黄レシチン12g及び注射用グリセリン25gを加えた。この混合物を常法により注射用蒸留水で1,000mlとして練合・乳化した。得られた分散液を0.2μmのディスポーザブル型メンブランフィルターを用いて無菌濾過後、ガラスバイアルに2mlずつ無菌的に充填して、注射剤(1バイアルあたり活性成分2mgを包含する)を得た。以下に注射剤1バイアルあたりの組成を第8表に示した。

第8表

注射剤1バイアルあたりの組成

化合物82	2 mg
精製ダイズ油	200 mg
精製卵黄レシチン	24 mg
注射用グリセリン	50 mg
注射用蒸留水	1.72ml
	2.00ml

#### 参考例1:

(E)-8-(3,4-ジメトキシステチル)-7-メチル-1,3-ジプロピルキサンチン(化合物1)

5,6-ジアミノ-1,3-ジプロピルウラシル(米国特許第2,602,795号公報)2.00g(8.85ミリモル)のジオキサ

ン30ml-水60ml混合溶液に、3,4-ジメトキシ桂皮酸2.03g (9.74ミリモル) および3-(3-ジエチルアミノプロピル)-1-エチルカルボジイミド塩酸塩2.54g (13.3ミリモル) を加えた。該溶液をpH5.5に調節しながら室温で2時間攪拌した。反応液を中和し、クロロホルム50mlで3回抽出した。合わせた抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒;2%メタノール/クロロホルム)で分離・精製し、

(E)-6-アミノ-5-(3,4-ジメトキシシナモイルアミノ)-1,3-ジプロピルウラシル(化合物A)を3.47g(収率94%)不定形状晶として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>;90MHz)  $\delta$  (ppm): 7.84 (1H, brs), 7.50 (1H, d, J=15.9Hz), 7.10~6.65 (3H, m), 6.53 (1H, d, J=15.9Hz), 5.75 (2H, brs), 4.00~3.50 (4H, m), 3.85 (6H, brs), 2.00~1.40 (4H, m), 1.10~0.80 (6H, m)

化合物Aの3.38g (8.13ミリモル) にジオキサン40ml および1N酸化ナトリウム水溶液80mlを加え、10分間加熱還流した。冷却後中和し、析出した結果を濾取し、これをジメチルスルホキシド/水より再結晶することにより、(E)-8-(3,4-ジメトキシシナモイル)-1,3-ジプロピルキサンチン(化合物B)を2.49g(収率77%)白色結晶として得た。

融点:260.0~263.8°C

元素分析値:C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>として

理論値(%) :C 63.30, H 6.57, N 14.06

実測値(%) :C 63.29, H 6.79, N 14.21

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>): 1701, 1640

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>;270MHz)  $\delta$  (ppm): 13.39 (1H, brs), 7.59 (1H, d, J=16.7Hz), 7.26 (1H, d, J=1.8Hz), 7.13 (1H, dd, J=1.8, 8.6Hz), 6.98 (1H, d, J=8.6Hz), 6.95 (1H, d, J=16.7Hz), 3.99 (2H, t), 4.00~3.85 (2H, t), 3.83 (3H, s), 3.80 (3H, s), 1.80~1.55 (4H, m), 1.00~0.85 (6H, m)

化合物Bの1.20g (3.02ミリモル) をジメチルホルムアミド20mlに溶解した。これに炭酸カリウム1.04g (7.55ミリモル) 次いでヨウ化メチル0.38ml (6.04ミリモル) を加え、50°Cで30分間攪拌した。冷却後、不溶物を濾過により除き、濾液に水400mlを加えた。クロロホルム100mlで3回抽出後、抽出液を水で2回飽和食塩水で1回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒;1%メタノール/クロロホルム)で分離・精製し、プロパノール/水より再結晶することにより、化合物1を1.22g(収率98%)白色針状晶として得た。

融点:164.1~166.3°C

元素分析値:C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>として

理論値(%) :C 64.06, H 6.84, N 13.58

実測値(%) :C 64.06, H 6.82, N 13.80

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>): 1692, 1657

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>;270MHz)  $\delta$  (ppm): 7.60 (1H, d, J=15.8Hz), 7.40 (1H, d, J=2.0Hz), 7.28 (1H, dd, J=2.0, 8.4Hz), 7.18 (1H, d, J=15.8Hz), 6.99 (1H, d, J=8.4Hz), 4.02 (3H, s), 3.99 (2H, t), 3.90~3.80 (2H, m), 3.85 (3H, s), 3.80 (3H, s), 1.80~1.55 (4H, m), 1.00~0.85 (6H, m)

参考例2:

(E)-7-メチル-1,3-ジプロピル-8-スチリルキサンチン(化合物3)

桂皮アルデヒド3.34ml (26.5ミリモル) のメタノール360ml-酢酸15ml混合溶液に5,6-ジアミノ-1,3-ジプロピルウラシル6.0g (26.5ミリモル) を氷冷下ゆっくり加えた。混合液を室温で30分攪拌後、減圧下溶媒を留去し、(E)-6-アミノ-5-(3-フェニル-3-プロペニリデン)-1,3-ジプロピルウラシル(化合物C)を6.30g(収率70%)不定形状晶として得た。

融点:159.5~161.0°C

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>): 1687, 1593

NMR (CDCl<sub>3</sub>;90MHz)  $\delta$  (ppm): 9.75~9.60 (1H, m), 7.60~7.25 (5H, m), 7.00~6.80 (2H, m), 5.70 (2H, brs), 4.00~3.70 (4H, m), 2.00~1.40 (4H, m), 1.10~0.75 (6H, m)

MS m/e(相対強度): 340 (100, M<sup>+</sup>), 130 (86)

化合物Cの6.30g (18.5ミリモル) にエタノール240mlを加え塩化第二鉄4.32g (26.5ミリモル) と共に2時間加熱還流した。冷却後析出した結晶を濾取し、(E)-1,3-ジプロピル-8-スチリルキサンチン(化合物D)を3.61g(収率61%)白色結晶として得た。

融点:259.3~261.0°C(エタノールより再結晶)

元素分析値:C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>として

理論値(%) :C 67.43, H 6.55, N 16.56

実測値(%) :C 67.40, H 6.61, N 16.71

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>): 1700, 1650, 1505

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm): 13.59 (1H, brs), 7.70~7.55 (3H, m), 7.50~7.30 (3H, m), 7.06 (1H, d, J=16.5Hz), 3.99 (2H, t), 3.86 (2H, t), 2.80~2.50 (4H, m), 0.95~0.80 (6H, m)

化合物Bの代わりに化合物Dを用いる以外は参考例1と同様の方法により化合物3を1.75g(収率84%)白色針状晶として得た。

融点:162.8~163.2°C

元素分析値:C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>として

理論値(%) :C 68.16, H 6.86, N 15.90

実測値(%) :C 67.94, H 6.96, N 16.15

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>): 1690, 1654, 1542, 1450, 1437

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 7.79 (1H, d, J=15.8Hz), 7.65~7.55 (2H, m), 7.48~7.35 (3H, m), 6.92 (1H, d, J=15.8Hz), 4.11 (2H, t), 4.06 (3H, s), 3.98 (2H, t), 2.00~1.60 (4H, m), 1.08~0.95 (6H, m)

参考例3:

(E)-1,3-ジプロピル-8-(3,4,5-トリメトキシスチリル)キサンチン(化合物10)

5,6-ジアミノ-1,3-ジプロピルウラシル5.00g(22.1ミリモル)のジオキサン150ml-水75ml混合溶液に、3,4,5-トリメトキシ桂皮酸5.78g(24.3ミリモル)および3-(3-ジエチルアミノプロピル)-1-エチルカルボジイミド塩酸塩6.36g(33.2ミリモル)を加えた。該溶液をpH5.5に調節しながら室温で1時間攪拌した。反応終了後溶液のpHを7としてクロロホルムで3回抽出した。合わせた抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:3%メタノール/クロロホルム)で分離・精製し、(E)-6-アミノ-1,3-ジプロピル-5-(3,4,5-トリメトキシシンナモイルアミノ)ウラシル(化合物E)を8.06g(収率82%)不定形状晶として得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>, 90MHz) δ (ppm): 7.85 (1H, brs), 7.48 (1H, d, J=15.6Hz), 6.67 (2H, s), 6.56 (1H, d, J=15.6Hz), 5.80 (2H, brs), 4.00~3.70 (4H, m), 3.89 (9H, s), 1.80~1.45 (4H, m), 1.15~0.80 (6H, m)

化合物Eの10.02g(22.5ミリモル)にジオキサン100mlおよび2N水酸化ナトリウム水溶液100mlを加え、10分間加熱還流した。冷却後中和し、析出した結晶を濾取し、これをジオキサン/水より再結晶することにより、化合物10を6.83g(収率91%)白色結晶として得た。

融点: 161.8~162.6℃

元素分析値: C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>として

理論値(%) : C 61.66, H 6.58, N 13.07

実測値(%) : C 61.73, H 6.37, N 13.08

IR (KBr) ν<sub>max</sub> (cm<sup>-1</sup>) : 1702, 1643

NMR(CDCl<sub>3</sub>, 90MHz) δ (ppm): 12.87 (1H, brs), 7.72 (1H, d, J=16.3Hz), 6.96 (1H, d, J=16.3Hz), 6.81 (2H, s), 4.30~3.95 (4H, m), 3.92 (6H, s), 3.90 (3H, s), 2.10~1.50 (4H, m), 1.02 (2H, t), 0.90 (2H, t)

参考例4:

(E)-7-メチル-1,3-ジプロピル-8-(3,4,5-トリメトキシスチリル)キサンチン(化合物5)

化合物Bの代わりに化合物10を用いる以外は参考例1と同様の方法により化合物5を1.75g(収率84%)白色針状晶として得た。

融点: 168.4~169.1℃(エタノール/水より再結晶)

元素分析値: C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>として

理論値(%) : C 62.42, H 6.83, N 12.66

実測値(%) : C 62.48, H 6.60, N 12.70

IR (KBr) ν<sub>max</sub> (cm<sup>-1</sup>) : 1698, 1659

NMR(CDCl<sub>3</sub>, 90MHz) δ (ppm): 7.71 (1H, d, J=15.8Hz), 6.86 (2H, s), 6.78 (1H, d, J=15.8Hz), 4.30~3.95 (4H, m), 4.07 (3H, s), 3.93 (6H, s), 3.90 (3H, s), 2.05~1.50 (4H, m), 1.20~0.85 (6H, m)

参考例5:

(E)-8-(4-メトキシスチリル)-7-メチル-1,3-ジプロピルキサンチン(化合物6)

5,6-ジアミノ-1,3-ジプロピルウラシル2.00g(8.85ミリモル)および4-メトキシ桂皮酸1.73g(9.74ミリモル)を用い、参考例1とほぼ同様の操作により化合物6を2.29g(通算収率68%)得た。

融点: 159.8~161.3℃(エタノール/水より再結晶)

元素分析値: C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>として

理論値(%) : C 65.94, H 6.85, N 14.64

実測値(%) : C 65.92, H 6.90, N 14.88

IR (KBr) ν<sub>max</sub> (cm<sup>-1</sup>) : 1695, 1658

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 7.72 (2H, d, J=8.8Hz), 7.61 (1H, d, J=15.8Hz), 7.16 (1H, d, J=15.8Hz), 4.05~3.95 (2H, m), 4.00 (3H, s), 3.83 (2H, t), 3.80 (3H, s), 1.85~1.50 (4H, m), 1.00~0.85 (6H, m)

参考例6:

(E)-1,3-ジアリル-8-(3,4,5-トリメトキシスチリル)キサンチン(化合物12)

1,3-ジアリル-5,6-ジアミノウラシル3.0g(13.5ミリモル)および3,4,5-トリメトキシ桂皮酸3.55g(14.9ミリモル)を用い、参考例3とほぼ同様の操作により

(E)-1,3-ジアリル-6-アミノ-5-(3,4,5-トリメトキシシンナモイルアミノ)ウラシル(化合物F)を4.48g(収率75%)不定形状晶として得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>, 90MHz) δ (ppm): 7.90 (1H, brs), 7.56 (1H, d, J=16.0Hz), 6.71 (2H, s), 6.57 (1H, d, J=16.0Hz), 6.15~5.60 (4H, m), 5.50~5.05 (4H, m), 4.75~4.45 (4H, m), 3.90 (9H, s)

化合物Eの代わりに化合物Fの4.34g(9.82ミリモル)を用い、参考例3とほぼ同様の操作により化合物12を2.81g(収率68%)薄黄緑色粉末として得た。

融点: 253.1~255.4℃(ジオキサンより再結晶)

元素分析値: C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> 1/2H<sub>2</sub>Oとして

理論値(%) : C 60.96, H 5.81, N 12.93

実測値(%) : C 61.05, H 5.60, N 12.91

IR (KBr) ν<sub>max</sub> (cm<sup>-1</sup>) : 1704, 1645, 1583, 1510

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 12.94 (1H, brs), 7.73 (1H, d, J=16.3Hz), 7.05 (1H, d, J=16.3Hz), 6.81 (2H, s), 6.12~5.92 (2H, m), 5.37~5.22 (4H, m), 4.83~4.76 (4H, m), 3.91 (6H, s), 3.90 (3H, s)

参考例7:

(E)-1,3-ジアリル-7-メチル-8-(3,4,5-トリメトキシスチリル)キサンチン(化合物7)

化合物Bの代わりに化合物12の1.13g(2.67ミリモル)を用い、参考例1とほぼ同様の操作により化合物7を620mg(収率53%)薄黄色針状晶として得た。

融点: 189.0~191.1℃(酢酸エチルより再結晶)

元素分析値: C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>として

理論値(%) : C 63.00, H 5.97, N 12.77

実測値(%) : C 63.00, H 6.05, N 12.85

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1699, 1660

NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 90MHz)  $\delta$  (ppm): 7.78 (1H, d,  $J=16.0\text{Hz}$ ), 6.85 (2H, s), 6.84 (1H, d,  $J=16.0\text{Hz}$ ), 6.30~5.75 (2H, m), 5.45~5.10 (4H, m), 4.85~4.55 (4H, m), 4.07 (3H, s), 3.92 (6H, s), 3.90 (3H, s)

参考例8:

(E) -1,3-ジブチル-8-(3,4,5-トリメトキシステリル) キサンチン (化合物8)

5,6-ジアミノ-1,3-ジブチルウラシル4.75g (18.7ミリモル) および3,4,5-トリメトキシ桂皮酸4.90g (20.6ミリモル) を用い、参考例1とほぼ同様の操作により(E) -6-アミノ-1,3-ジブチル-5-(3,4,5-トリメトキシシナモイルアミノ) ウラシル (化合物G) の粗生成物を10.6g不定形状晶として得た。

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ; 90MHz)  $\delta$  (ppm): 7.85 (1H, brs), 7.53 (1H, d,  $J=16.0\text{Hz}$ ), 6.72 (2H, s), 6.57 (1H, d,  $J=16.0\text{Hz}$ ), 5.74 (2H, brs), 4.05~3.70 (4H, m), 3.89 (9H, s), 1.80~1.15 (8H, m), 1.15~0.80 (6H, m)

化合物Aの代わりに化合物Gの10.6gを用い、参考例1とほぼ同様の操作により化合物8を5.80g (通算収率68%) 白色粉末として得た。

融点: 205.8~207.2°C (酢酸エチルより再結晶)

元素分析値:  $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_5$  として

理論値 (%) : C 63.14, H 7.06, N 12.27

実測値 (%) : C 63.48, H 6.71, N 12.43

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1698, 1643, 1584, 1570, 1504

NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 90MHz)  $\delta$  (ppm): 7.75 (1H, d,  $J=15.8\text{Hz}$ ), 6.98 (1H, d,  $J=15.8\text{Hz}$ ), 6.82 (2H, s), 4.30~4.12 (4H, m), 3.98 (6H, s), 3.93 (3H, s), 2.00~0.80 (14H, m)

参考例9:

(E) -1,3-ジブチル-7-メチル-8-(3,4,5-トリメトキシステリル) キサンチン (化合物9)

化合物Bの代わりに参考例8で得られた化合物8の2.50g (5.48ミリモル) を用い、参考例1とほぼ同様の操作により化合物9を2.36g (収率92%) 薄緑色粉末として得た。

融点: 136.8~137.3°C (エタノール/水より再結晶)

元素分析値:  $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_5$  として

理論値 (%) : C 63.81, H 7.28, N 11.91

実測値 (%) : C 63.63, H 6.93, N 11.99

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1692, 1659

NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 90MHz)  $\delta$  (ppm): 7.68 (1H, d,  $J=15.8\text{Hz}$ ), 6.80 (2H, s), 6.79 (1H, d,  $J=15.8\text{Hz}$ ), 4.30~3.90 (4H, m), 4.03 (3H, s), 3.95 (6H, s), 3.91 (3H, s), 1.90~1.10 (8H, m), 1.05~0.80 (6H, m)

参考例10:

(E) -8-(4-メトキシ-2,3-ジメチルスチリル)-1,3-ジプロピルキサンチン (化合物13)

5,6-ジアミノ-1,3-ジプロピルウラシル2.31g (10.

24ミリモル) および4-メトキシ-2,3-ジメチル桂皮酸2.42g (15.4ミリモル) を用い、参考例1とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をジオキサン/水より再結晶することにより、化合物13を1.96g (収率48%) 白色粉末として得た。

融点: 270.7~271.3°C

元素分析値:  $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_3$  として

理論値 (%) : C 66.64, H 7.11, N 14.13

実測値 (%) : C 66.68, H 7.20, N 14.04

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1704, 1650, 1591, 1269

NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm): 7.93 (1H, d,  $J=16.3\text{Hz}$ ), 7.57 (1H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 6.88 (1H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 6.82 (1H, d,  $J=16.3\text{Hz}$ ), 3.98 (2H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 3.86 (2H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 3.81 (3H, s), 2.32 (3H, s), 2.09 (3H, s), 1.80~1.55 (4H, m), 0.95~0.80 (6H, m)

参考例11:

(E) -8-(4-メトキシ-2,3-ジメチルスチリル)-7-メチル-1,3-ジプロピルキサンチン (化合物14)

化合物Bの代わりに参考例10で得られた化合物13の4.00g (5.10ミリモル) を用い、参考例1とほぼ同様の操作により化合物14を1.73g (収率83%) 黄色針状晶として得た。

融点: 171.0~173.5°C

元素分析値:  $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_3$  として

理論値 (%) : C 67.29, H 7.36, N 13.64

実測値 (%) : C 66.87, H 7.67, N 13.51

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1697, 1659, 1593, 1493

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm): 8.07 (1H, d,  $J=15.3\text{Hz}$ ), 7.46 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 6.77 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 6.67 (1H, d,  $J=15.3\text{Hz}$ ), 4.12 (2H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 4.03 (3H, s), 3.98 (2H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 3.86 (3H, s), 2.39 (3H, s), 2.26 (3H, s), 1.85~1.50 (4H, m), 1.05~0.90 (6H, m)

参考例12:

(E) -8-(2,4-ジメトキシ-3-メチルスチリル)-1,3-ジプロピルキサンチン (化合物15)

5,6-ジアミノ-1,3-ジプロピルウラシル1.25g (5.52ミリモル) および2,4-ジメトキシ-3-メチル桂皮酸1.35g (6.08ミリモル) を用い、参考例1とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をジオキサン/水より再結晶することにより、化合物15を1.14g (収率50%) 白色針状晶として得た。

融点: 255.2~256.0°C

元素分析値:  $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_4$  として

理論値 (%) : C 64.06, H 6.84, N 13.58

実測値 (%) : C 63.77, H 7.01, N 13.42

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1694, 1650, 1594, 1495

NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm): 13.54 (1H, brs), 7.76 (1H, d,  $J=16.5\text{Hz}$ ), 7.59 (1H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 6.99 (1

H, d, J=16.5Hz), 6.84 (1H, d, J=8.9Hz), 3.99 (2H, t, J=7.4Hz), 3.85 (2H, t, J=7.3Hz), 3.83 (3H, s), 3.70 (3H, s), 2.09 (3H, s), 1.80~1.55 (4H, m), 0.95~0.80 (6H, m)

参考例13:

(E)-8-(2,4-ジメトキシ-3-メチルスチル)-7-メチル-1,3-ジプロピルキサンチン(化合物16)

化合物Bの代わりに参考例12で得られた化合物15の1.10g(2.67ミリモル)を用い、参考例1とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をエタノール/2-プロパノールより再結晶することにより、化合物16を620mg(収率55%)薄黄色粒状晶として得た。

融点:191.4~191.8°C

元素分析値: $C_{23}H_{30}N_4O_4$ として

理論値(%) : C 64.76, H 7.08, N 13.13

実測値(%) : C 64.84, H 7.30, N 12.89

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>) : 1695, 1654, 1274, 1107

NMR (CDCl<sub>3</sub>; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 7.91 (1H, d, J=15.8Hz), 7.42 (1H, d, J=8.6Hz), 6.98 (1H, d, J=15.8Hz), 6.69 (1H, d, J=8.6Hz), 4.11 (2H, t, J=7.4Hz), 4.03 (3H, s), 4.03~3.95 (2H, m), 3.87 (3H, s), 3.77 (3H, s), 2.19 (3H, s), 1.85~1.55 (4H, m), 1.03~0.94 (6H, m)

参考例14:

(E)-8-[2-(1,4-ベンゾジオキサネ-6-イル)ビニル]-1,3-ジプロピルキサンチン(化合物17)

5,6-ジアミノ-1,3-ジプロピルウラシル1.35g(5.96ミリモル)および3-(1,4-ベンゾジオキサネ-6-イル)アクリル酸1.35g(6.55ミリモル)を用い、参考例1とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をエタノール/水より再結晶することにより、化合物17を1.54g(収率65%)白色針状晶として得た。

融点: > 275°C

元素分析値: $C_{21}H_{24}N_4O_4$ として

理論値(%) : C 63.62, H 6.10, N 14.13

実測値(%) : C 63.57, H 6.24, N 14.36

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>) : 1693, 1636, 1582, 1511

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 12.52 (1H, brs), 7.63 (1H, d, J=16.2Hz), 7.10~7.06 (2H, m), 6.95~6.86 (2H, m), 4.29 (4H, s), 4.15~4.10 (4H, m), 1.90~1.65 (4H, m), 1.05~0.95 (6H, m)

参考例15:

(E)-8-[2-(1,4-ベンゾジオキサネ-6-イル)ビニル]-7-メチル-1,3-ジプロピルキサンチン(化合物18)

化合物Bの代わりに参考例14で得られた化合物17の1.0g(2.52ミリモル)を用い、参考例1とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をエタノールより再結晶する

ことにより、化合物18を840mg(収率81%)薄黄色針状晶として得た。

融点:181.9~182.3°C

元素分析値: $C_{22}H_{26}N_4O_4$ として

理論値(%) : C 64.37, H 6.38, N 13.64

実測値(%) : C 64.56, H 6.63, N 13.92

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>) : 1693, 1651, 1510, 1288

NMR (CDCl<sub>3</sub>; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 7.67 (1H, d, J=15.5Hz), 7.10 (2H, m), 6.88 (1H, d, J=8.3Hz), 6.74 (1H, d, J=15.5Hz), 4.30 (4H, m), 4.13~3.95 (4H, m), 4.03 (3H, s), 1.88~1.65 (4H, m), 1.03~0.94 (6H, m)

参考例16:

(E)-8-(3,4-メチレンジオキシスチル)-1,3-ジプロピルキサンチン(化合物19)

5,6-ジアミノ-1,3-ジプロピルウラシル4.25g(18.8ミリモル)および3,4-メチレンジオキシ桂皮酸4.33g(22.6ミリモル)を用い、参考例1とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をジオキサネより再結晶することにより、化合物19を4.92g(収率69%)薄黄色粉末として得た。

融点: > 270°C

元素分析値: $C_{20}H_{22}N_4O_4 \cdot 0.75H_2O$ として

理論値(%) : C 60.50, H 5.72, N 14.43

実測値(%) : C 60.67, H 5.98, N 14.15

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>) : 1688, 1648, 1499

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 13.49 (1H, brs), 7.56 (1H, d, J=16.3Hz), 7.30 (1H, s), 7.07 (1H, d, J=8.4Hz), 6.97~6.89 (2H, m), 6.07 (2H, s), 3.98 (2H, t, J=7.2Hz), 3.85 (2H, t, J=7.3Hz), 1.75~1.35 (4H, m), 0.95~0.80 (6H, m)

参考例17:

(E)-7-メチル-8-(3,4-メチレンジオキシスチル)-1,3-ジプロピルキサンチン(化合物20)

化合物Bの代わりに参考例16で得られた化合物19の3.0g(7.85ミリモル)を用い、参考例1とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をトルエン/シクロヘキサネより再結晶することにより、化合物20を2.33g(収率75%)薄緑色粉末として得た。

融点:151.7~155.4°C

元素分析値: $C_{21}H_{24}N_4O_4 \cdot 0.25H_2O$ として

理論値(%) : C 62.91, H 6.16, N 13.97

実測値(%) : C 62.88, H 6.25, N 13.72

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>) : 1689, 1650, 1498, 1443

NMR (CDCl<sub>3</sub>; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 7.70 (1H, d, J=15.6Hz), 7.10~6.95 (2H, m), 6.84 (1H, d, J=7.9Hz), 6.72 (1H, d, J=15.6Hz), 6.02 (2H, s), 4.10 (2H, t, J=7.3Hz), 4.04 (3H, s), 3.97 (2H, t, J=7.3Hz), 1.90~1.65 (4H, m), 1.05~0.90 (6H, m)

参考例18:

(E)-1,3-ジプロピル-8-(2,3,4-トリメトキシ

スチリル) キサンチン (化合物21)

5,6-ジアミノ-1,3-ジプロピルウラシル2.00g (8.85ミリモル) および2,3,4-トリメトキシ桂皮酸2.32g

(9.73ミリモル) を用い、参考例1 とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶を2-プロパノール/水より再結晶することにより、化合物21を1.84g (収率49%) 薄黄色針状晶として得た。

融点: 246.5~246.8°C

元素分析値:  $C_{22}H_{28}N_4O_5$  として

理論値 (%) : C 61.66, H 6.58, N 13.07

実測値 (%) : C 61.50, H 6.89, N 13.06

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $cm^{-1}$ ) : 1703, 1651, 1504

NMR ( $CDCl_3$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 12.72 (1H, brs), 7.92 (1H, d, J=16.5Hz), 7.31 (1H, d, J=8.7Hz), 7.09 (1H, d, J=16.5Hz), 6.71 (1H, d, J=8.7Hz), 4.25~4.10 (4H, m), 3.95 (3H, s), 3.91 (3H, s), 3.90 (3H, s), 2.00~1.65 (4H, m), 1.10~0.85 (6H, m)

参考例19:

(E)-7-メチル-1,3-ジプロピル-8-(2,3,4-トリメトキシスチリル) キサンチン (化合物22)

化合物Bの代わりに参考例18で得られた化合物21の2.50g (5.84ミリモル) を用い、参考例1 とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をエタノールより再結晶することにより、化合物22を1.70g (収率66%) 黄色針状晶として得た。

融点: 153.5~153.8°C

元素分析値:  $C_{23}H_{30}N_4O_5$  として

理論値 (%) : C 62.42, H 6.83, N 12.66

実測値 (%) : C 62.77, H 7.25, N 12.65

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $cm^{-1}$ ) : 1699, 1657, 1590, 1497, 1439

NMR ( $CDCl_3$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 7.88 (1H, d, J=15.8Hz), 7.28 (1H, d, J=8.9Hz), 7.02 (1H, d, J=15.8Hz), 6.71 (1H, d, J=8.9Hz), 4.25~3.95 (4H, m), 4.03 (3H, s), 3.97 (3H, s), 3.91 (3H, s), 3.90 (3H, s), 2.00~1.65 (4H, m), 1.10~0.85 (6H, m)

参考例20:

(E)-1,3-ジプロピル-8-(2,4,5-トリメトキシスチリル) キサンチン (化合物23)

5,6-ジアミノ-1,3-ジプロピルウラシル2.00g (8.85ミリモル) および2,4,5-トリメトキシ桂皮酸2.32g

(9.73ミリモル) を用い、参考例1 とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶を2-プロパノール/水より再結晶することにより、化合物23を870mg (収率23%) 薄黄色粉末として得た。

融点: 254.5~255.7°C

元素分析値:  $C_{22}H_{28}N_4O_5$  として

理論値 (%) : C 61.66, H 6.58, N 13.07

実測値 (%) : C 61.94, H 6.97, N 13.06

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $cm^{-1}$ ) : 1693, 1650, 1517

NMR ( $CDCl_3$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 12.53 (1H, brs), 7.97

(1H, d, J=16.5Hz), 7.10 (1H, s), 6.99 (1H, d, J=16.5Hz), 6.54 (1H, s), 4.25~4.10 (4H, m), 3.95 (3H, s), 3.90 (6H, s), 1.90~1.65 (4H, m), 1.01 (3H, t, J=7.6Hz), 0.86 (3H, t, J=7.6Hz)

参考例21:

(E)-7-メチル-1,3-ジプロピル-8-(2,4,5-トリメトキシスチリル) キサンチン (化合物24)

化合物Bの代わりに参考例20で得られた化合物23の0.5g (1.17ミリモル) を用い、参考例1 とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をトルエン/ヘキサンより再結晶することにより、化合物24を200mg (収率39%) 薄黄色粉末として得た。

融点: 195.5~196.2°C

元素分析値:  $C_{22}H_{30}N_4O_5$  として

理論値 (%) : C 62.42, H 6.83, N 12.66

実測値 (%) : C 62.14, H 7.12, N 12.56

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $cm^{-1}$ ) : 1688, 1653, 1515, 1439, 1214

NMR ( $CDCl_3$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 7.93 (1H, d, J=15.8Hz), 7.05 (1H, s), 6.94 (1H, d, J=15.8Hz), 6.54 (1H, s), 4.15~3.90 (4H, m), 4.04 (3H, s), 3.95 (3H, s), 3.93 (3H, s), 3.91 (3H, s), 1.90~1.65 (4H, m), 1.03~0.94 (6H, m)

参考例22:

(E)-8-(2,4-ジメトキシスチリル)-1,3-ジプロピルキサンチン (化合物25)

5,6-ジアミノ-1,3-ジプロピルウラシル3.0g (13.3ミリモル) および2,4-ジメトキシ桂皮酸3.04g (14.60ミリモル) を用い、参考例1 とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をジオキサン/水より再結晶することにより、化合物25を1.26g (収率24%) 白色結晶として得た。

融点: 273.1~273.7°C

元素分析値:  $C_{21}H_{26}N_4O_4$  として

理論値 (%) : C 63.30, H 6.57, N 14.06

実測値 (%) : C 62.94, H 6.78, N 14.03

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $cm^{-1}$ ) : 1693, 1645, 1506

NMR ( $DMSO-d_6$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 13.39 (1H, brs), 7.78 (1H, d, J=16.5Hz), 7.54 (1H, d, J=8.2Hz), 6.95 (1H, d, J=16.5Hz), 6.63 (1H, d, J=2.3Hz), 6.00 (1H, dd, J=8.2, 2.3Hz), 4.01~3.85 (4H, m), 3.89 (3H, s), 3.82 (3H, s), 1.79~1.50 (4H, m), 0.93~0.87 (6H, m)

参考例23:

(E)-8-(2,4-ジメトキシスチリル)-7-メチル-1,3-ジプロピルキサンチン (化合物26)

化合物Bの代わりに参考例22で得られた化合物25の0.60mg (1.51ミリモル) を用い、参考例1 とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をヘキサン/酢酸エチルより再結晶することにより、化合物26を556mg (収率90%) 茶色針状晶として得た。

融点: 167.6~167.9°C



元素分析値:  $C_{22}H_{28}N_4O_4$  として

理論値 (%) : C 64.06, H 6.84, N 13.58

実測値 (%) : C 63.98, H 6.94, N 13.61

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $cm^{-1}$ ) : 1691, 1653, 1603, 1437

NMR ( $CDCl_3$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 7.92 (1H, d, J=15.8Hz), 7.48 (1H, d, J=8.6Hz), 6.98 (1H, d, J=15.8Hz), 6.54 (1H, dd, J=8.6, 2.3Hz), 6.50 (1H, d, J=2.3Hz), 4.14~3.95 (4H, m), 4.02 (3H, s), 3.93 (3H, s), 3.86 (3H, s), 1.91~1.65 (4H, m), 1.03~0.94 (6H, m)

参考例24:

(E) - 8 - (4-ベンジルオキシ-3,5-ジメトキシスチリル) - 1,3-ジプロピルキサンチン (化合物27)

4-ヒドロキシ-3,5-ジメトキシ桂皮酸5.0g (22.3ミリモル)、臭化ベンジル8.0ml (66.9ミリモル) および炭酸カリウムの混合物を、ジメチルホルムアミド50ml中、70℃で2時間攪拌した。不溶物を濾過により除き、濾液を水500mlにあげた。クロロホルム100mlで3回抽出し、抽出液を水で2回次いで飽和食塩水で2回洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣に2N水酸化ナトリウム水溶液50mlおよびエタノール50mlを加え、15分間加熱還流した。冷却後、濃塩酸で反応液のpHを3とし、クロロホルム50mlで3回抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をヘキサンより再結晶することにより、(E) - 4-ベンジルオキシ-3,5-ジメトキシ桂皮酸 (化合物H) を5.4g (収率77%) 薄黄色針状晶として得た。

融点: 101.8~102.3℃

元素分析値:  $C_{18}H_{18}O_5$  として

理論値 (%) : C 68.77, H 5.77

実測値 (%) : C 68.95, H 5.79

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $cm^{-1}$ ) : 2900 (br), 1683, 1630, 1579, 1502, 1281, 1129

NMR ( $CDCl_3$ ; 90MHz)  $\delta$  (ppm) : 7.80 (1H, d, J=16Hz), 7.55~7.20 (5H, m), 6.80 (2H, s), 6.30 (1H, d, J=16Hz), 5.08 (2H, s)

5,6-ジアミノ-1,3-ジプロピルウラシル3.30g (14.5ミリモル) および化合物Hの5.0g (15.9ミリモル) を用い、参考例1とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をエタノール/2-プロパノールより再結晶することにより、化合物27を5.44g (収率74%) 白色粉末として得た。

融点: 221.1~221.4℃

元素分析値:  $C_{28}H_{32}N_4O_5$  として

理論値 (%) : C 66.65, H 6.39, N 11.10

実測値 (%) : C 66.65, H 6.51, N 11.01

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $cm^{-1}$ ) : 1704, 1637, 1582, 1505

NMR ( $CDCl_3$ ; 90MHz)  $\delta$  (ppm) : 7.69 (1H, d, J=16Hz), 7.55~7.20 (5H, m), 6.96 (1H, d, J=16Hz), 6.80 (2H, s), 5.08 (2H, s), 4.25~3.95 (4H, m), 3.88 (6H, s),

2.10~1.65 (4H, m), 1.20~0.80 (6H, m)

参考例25:

(E) - 8 - (4-ベンジルオキシ-3,5-ジメトキシスチリル) - 7-メチル-1,3-ジプロピルキサンチン (化合物28)

化合物Bの代わりに参考例24で得られた化合物27の8.20g (14.5ミリモル) を用い、参考例1とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶を2-プロパノール/水より再結晶することにより、化合物28を4.78g (収率64%) 白色粉末として得た。

融点: 164.7~165.1℃

元素分析値:  $C_{29}H_{34}N_4O_5$  として

理論値 (%) : C 67.16, H 6.60, N 10.80

実測値 (%) : C 67.01, H 6.61, N 10.70

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $cm^{-1}$ ) : 1695, 1659, 1580, 1542, 1505, 1455, 1335

NMR ( $CDCl_3$ ; 90MHz)  $\delta$  (ppm) : 7.70 (1H, d, J=16Hz), 7.55~7.20 (5H, m), 6.78 (2H, s), 6.72 (1H, d, J=16Hz), 5.07 (2H, s), 4.25~3.95 (4H, m), 4.07 (3H, s), 3.89 (6H, s), 2.10~1.65 (4H, m), 1.20~0.85 (6H, m)

参考例26:

(E) - 8 - (2,3-ジメトキシスチリル) - 1,3-ジプロピルキサンチン (化合物29)

5,6-ジアミノ-1,3-ジプロピルウラシル2.0g (8.85ミリモル) および2,3-ジメトキシ桂皮酸2.2g (10.6ミリモル) を用い、参考例1とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をクロロホルム/シクロヘキサンより再結晶することにより、化合物29を1.26g (収率36%) 黄色結晶として得た。

融点: 236.0~236.5℃

元素分析値:  $C_{21}H_{26}N_4O_4$  として

理論値 (%) : C 63.30, H 6.57, N 14.06

実測値 (%) : C 62.99, H 6.71, N 13.83

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $cm^{-1}$ ) : 1701, 1652, 1271

NMR ( $DMSO-d_6$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 13.63 (1H, brs), 7.84 (1H, d, J=16.8Hz), 7.28 (1H, d, J=6.8Hz), 7.14~7.05 (3H, m), 4.00 (2H, t, J=7.3Hz), 3.88~3.78 (2H, m), 3.83 (3H, s), 3.79 (3H, s), 1.80~1.50 (4H, m), 0.93~0.85 (6H, m)

参考例27:

(E) - 8 - (2,3-ジメトキシスチリル) - 7-メチル-1,3-ジプロピルキサンチン (化合物30)

化合物Bの代わりに参考例26で得られた化合物29の1.5g (3.77ミリモル) を用い、参考例1とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をトルエン/シクロヘキサンより再結晶することにより、化合物30を1.22g (収率79%) 薄茶色針状晶として得た。

融点: 163.5~163.7℃

元素分析値:  $C_{22}H_{28}N_4O_4$  として

理論値 (%) : C 64.06, H 6.84, N 13.58

実測値 (%) : C 64.03, H 7.12, N 13.42  
IR (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 1695, 1657, 1272  
NMR (DMSO- $d_6$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 7.88 (1H, d, J=15.8 Hz), 7.50 (1H, dd, J=1.7, 7.6 Hz), 7.32 (1H, d, J=15.8 Hz), 7.17~7.06 (2H, m), 4.02 (3H, s), 4.02~3.98 (2H, m), 3.86~3.81 (2H, m), 3.84 (3H, s), 3.79 (3H, s), 1.80~1.65 (2H, m), 1.65~1.50 (2H, m), 0.93~0.84 (6H, m)

参考例28:

(E) - 8 - (3, 4-ジメチルスチリル) - 1, 3-ジプロピルキサンチン (化合物31)

5, 6-ジアミノ-1, 3-ジプロピルウラシル5.90g (26.0ミリモル) および3, 4-ジメチル桂皮酸5.5g (31.3ミリモル) を用い、参考例1 とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をジオキサン/水より再結晶することにより、化合物31を7.70g (収率81%) 白色粉末として得た。

融点: 252.7~254.0°C

元素分析値:  $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2$  として

理論値 (%) : C 68.83, H 7.15, N 15.29

実測値 (%) : C 68.43, H 7.22, N 15.22

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 1700, 1648, 1490

NMR (DMSO- $d_6$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 7.40 (1H, d, J=16.2 Hz), 7.37 (1H, s), 7.29 (1H, d, J=7.2 Hz), 7.14 (1H, d, J=7.2 Hz), 6.95 (1H, d, J=16.2 Hz), 3.95 (2H, t, J=7.2 Hz), 3.83 (2H, t, J=7.4 Hz), 2.25 (3H, s), 2.23 (3H, s), 1.80~1.55 (4H, m), 1.00~0.90 (6H, m)

参考例29:

(E) - 8 - (3, 4-ジメチルスチリル) - 7-メチル-1, 3-ジプロピルキサンチン (化合物32)

化合物Bの代わりに参考例28で得られた化合物31の6.50g (17.8ミリモル) を用い、参考例1 とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をエタノール/水より再結晶することにより、化合物32を5.62g (収率83%) 白色針状晶として得た。

融点: 169.3~170.3°C

元素分析値:  $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2$  として

理論値 (%) : C 69.45, H 7.42, N 14.72

実測値 (%) : C 69.33, H 7.42, N 14.86

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 1693, 1656

NMR (DMSO- $d_6$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 7.59 (1H, d, J=15.8 Hz), 7.58 (1H, s), 7.49 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.26 (1H, d, J=15.8 Hz), 7.19 (1H, d, J=7.6 Hz), 4.02 (3H, s), 4.05~3.90 (2H, m), 3.84 (2H, t, J=7.4 Hz), 2.27 (3H, s), 2.25 (3H, s), 1.85~1.50 (4H, m), 1.00~0.85 (6H, m)

参考例30:

(E) - 8 - (3, 5-ジメトキシスチリル) - 1, 3-ジプロピルキサンチン (化合物33)

5, 6-ジアミノ-1, 3-ジプロピルウラシル3.95g (17.

5ミリモル) および3, 5-ジメトキシ桂皮酸4.0g (19.2ミリモル) を用い、参考例1 とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をジメチルホルムアミド/水より再結晶することにより、化合物33を3.78g (収率54%) 白色粉末として得た。

融点: 248.7~250.3°C

元素分析値:  $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_4$  として

理論値 (%) : C 63.30, H 6.58, N 14.06

実測値 (%) : C 63.02, H 6.71, N 14.06

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 1687, 1631, 1588, 1494

NMR (DMSO- $d_6$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 7.56 (1H, d, J=16.6 Hz), 7.08 (1H, d, J=16.6 Hz), 6.78 (2H, d, J=2.0 Hz), 6.50 (1H, t, J=2.0 Hz), 3.98 (2H, t, J=7.3 Hz), 3.85 (2H, t, J=7.3 Hz), 3.79 (6H, s), 1.80~1.50 (4H, m), 0.92~0.84 (6H, m)

参考例31:

(E) - 8 - (3, 5-ジメトキシスチリル) - 7-メチル-1, 3-ジプロピルキサンチン (化合物34)

化合物Bの代わりに参考例30で得られた化合物33の3.23g (8.27ミリモル) を用い、参考例1 とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をアセトニトリルより再結晶することにより、化合物34を2.96g (収率87%) 白色針状晶として得た。

融点: 178.0~178.2°C

元素分析値:  $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_4$  として

理論値 (%) : C 64.06, H 6.84, N 13.58

実測値 (%) : C 63.87, H 7.11, N 13.66

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 1692, 1657, 1592

NMR (DMSO- $d_6$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 7.59 (1H, d, J=15.9 Hz), 7.35 (1H, d, J=15.9 Hz), 6.98 (2H, d, J=2.9 Hz), 6.51 (1H, t, J=2.9 Hz), 4.04 (3H, s), 4.10~3.95 (2H, m), 3.90~3.75 (2H, m), 3.80 (6H, s), 1.80~1.50 (4H, m), 1.00~0.80 (6H, m)

参考例32:

(E) - 8 - (3-ニトロスチリル) - 1, 3-ジプロピルキサンチン (化合物35)

5, 6-ジアミノ-1, 3-ジプロピルウラシル4.0g (17.7ミリモル) および3-ニトロ桂皮酸3.8g (19.5ミリモル) を用い、参考例1 とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をトルエンより再結晶することにより、化合物35を3.86g (収率57%) 薄黄色針状晶として得た。

融点: 256.5~256.8°C

元素分析値:  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_4$  0.25 $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_3$  として

理論値 (%) : C 61.32, H 5.70, N 17.23

実測値 (%) : C 61.64, H 5.94, N 17.29

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 1701, 1649, 1529, 135

NMR (DMSO- $d_6$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 8.42 (1H, s), 8.19 (1H, d, J=8.0 Hz), 8.12 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.80~7.65 (2H, m), 7.25 (1H, d, J=16.5 Hz), 4.00 (2H, t, J=7.2 Hz), 3.86 (2H, t, J=7.3 Hz), 1.80~1.55 (4H, m), 1.00

~0.80 (6H, m)

参考例33:

(E) - 7 - メチル - 8 - (3 - ニトロステリル) - 1, 3 - ジプロピルキサンチン (化合物36)

化合物Bの代わりに参考例32で得られた化合物35の3.20g (8.36ミリモル) を用い、参考例1 とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をトルエン/シクロヘキサンより再結晶することにより、化合物36を2.41g (収率73%) 黄色針状晶として得た。

融点: 218.2~218.4°C

元素分析値:  $C_{20}H_{23}N_5O_4$  として

理論値 (%) : C 60.44, H 5.83, N 17.62

実測値 (%) : C 59.94, H 5.97, N 17.43

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $cm^{-1}$ ) : 1699, 1662, 1521

NMR (DMSO- $d_6$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 8.70 (1H, m), 8.24 (1H, d, J=7.9Hz), 8.19 (1H, dd, J=1.6, 7.6Hz), 7.78 (1H, d, J=15.9Hz), 7.71 (1H, t, J=7.9Hz), 7.61 (1H, d, J=15.9Hz), 4.08 (3H, s), 4.01 (2H, t, J=7.3Hz), 3.85 (2H, t, J=7.3Hz), 1.85~1.55 (4H, m), 0.91 (3H, t, J=7.5Hz), 0.87 (3H, t, J=7.4Hz)

参考例34:

(E) - 8 - (3 - フルオロスチリル) - 1, 3 - ジプロピルキサンチン (化合物37)

5, 6 - ジアミノ - 1, 3 - ジプロピルウラシル3.95g (17.5ミリモル) および 3 - フルオロ桂皮酸3.19g (19.2ミリモル) を用い、参考例1 とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をジメチルホルムアミド/水より再結晶することにより、化合物37を4.67g (収率75%) を薄黄色粉末として得た。

融点: 265.0~265.9°C

元素分析値:  $C_{19}H_{21}FN_4O_2$  として

理論値 (%) : C 64.03, H 5.94, N 15.72

実測値 (%) : C 64.02, H 5.96, N 15.46

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $cm^{-1}$ ) : 1701, 1646

NMR (DMSO- $d_6$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 7.63 (1H, d, J=16.3Hz), 7.53~7.41 (3H, m), 7.23~7.15 (1H, m), 7.12 (1H, d, J=16.3Hz), 3.99 (2H, t, J=7.0Hz), 3.86 (2H, t, J=7.3Hz), 1.80~1.50 (4H, m), 0.93~0.85 (6H, m)

参考例35:

(E) - 8 - (3 - フルオロスチリル) - 7 - メチル - 1, 3 - ジプロピルキサンチン (化合物38)

化合物Bの代わりに参考例34で得られた化合物37の2.92g (8.19ミリモル) を用い、参考例1 とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をトルエン/シクロヘキサンより再結晶することにより、化合物38を2.67g (収率88%) 薄黄色針状晶として得た。

融点: 161.9~162.0°C

元素分析値:  $C_{20}H_{23}FN_4O_2$  として

理論値 (%) : C 64.85, H 6.26, N 15.12

実測値 (%) : C 64.61, H 6.40, N 14.86

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $cm^{-1}$ ) : 1693, 1656, 1544

NMR (DMSO- $d_6$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 7.80~7.60 (3H, m), 7.50~7.38 (2H, m), 7.19 (1H, dt, J=2.3, 8.3Hz), 4.04 (3H, s), 4.00 (2H, t, J=7.3Hz), 3.84 (2H, t, J=7.5Hz), 1.80~1.55 (4H, m), 1.00~0.80 (6H, m)

参考例36:

(E) - 8 - (3 - クロロスチリル) - 1, 3 - ジプロピルキサンチン (化合物39)

5, 6 - ジアミノ - 1, 3 - ジプロピルウラシル3.95g (17.5ミリモル) および 3 - クロロ桂皮酸3.51g (19.2ミリモル) を用い、参考例1 とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をジメチルホルムアミド/水より再結晶することにより、化合物39を4.44g (収率67%) を薄黄色結晶として得た。

融点: 258.9~259.4°C

元素分析値:  $C_{19}H_{21}ClN_4O_2$  として

理論値 (%) : C 61.21, H 5.68, N 15.03

実測値 (%) : C 61.52, H 5.73, N 14.79

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $cm^{-1}$ ) : 1700, 1644, 1588, 1494

NMR (DMSO- $d_6$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 13.7 (1H, brs), 7.71~7.52 (3H, m), 7.48~7.39 (2H, m), 7.12 (1H, d, J=16.3Hz), 3.99 (2H, t, J=7.0Hz), 3.86 (2H, t, J=7.0Hz), 1.80~1.50 (4H, m), 0.93~0.84 (6H, m)

参考例37:

(E) - 8 - (3 - クロロスチリル) - 7 - メチル - 1, 3 - ジプロピルキサンチン (化合物40)

化合物Bの代わりに参考例36で得られた化合物39の2.85g (7.66ミリモル) を用い、参考例1 とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をエタノールより再結晶することにより、化合物40を2.69g (収率91%) 白色針状晶として得た。

融点: 167.7~167.9°C

元素分析値:  $C_{20}H_{23}ClN_4O_2$  として

理論値 (%) : C 62.09, H 5.99, N 14.48

実測値 (%) : C 62.00, H 6.08, N 14.27

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $cm^{-1}$ ) : 1691, 1657, 1543

NMR (DMSO- $d_6$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 7.99 (1H, s), 7.72 (1H, d, J=6.6Hz), 7.63 (1H, d, J=15.8Hz), 7.50~7.30 (3H, m), 4.05 (3H, s), 4.00 (2H, t, J=7.5Hz), 3.84 (2H, t, J=7.4Hz), 1.80~1.55 (4H, m), 1.00~0.80 (6H, m)

参考例38:

(E) - 8 - (2 - クロロスチリル) - 1, 3 - ジプロピルキサンチン (化合物41)

5, 6 - ジアミノ - 1, 3 - ジプロピルウラシル3.00g (13.3ミリモル) および 2 - クロロ桂皮酸2.67g (14.6ミリモル) を用い、参考例1 とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をトルエンより再結晶することにより、化合物41を3.72g (収率82%) 白色針状晶として得た。

融点: 269.4~269.9°C

元素分析値:  $C_{19}H_{21}ClN_4O_2$  として

理論値 (%) : C 61.21, H 5.68, N 15.03

実測値 (%) : C 60.94, H 5.69, N 14.68

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $cm^{-1}$ ) : 1695, 1645, 1493

NMR (DMSO- $d_6$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 8.00~7.80 (2H, m), 7.55~7.50 (1H, m), 7.45~7.37 (2H, m), 7.12 (1H, d, J=16.5Hz), 3.99 (2H, t, J=7.3Hz), 3.86 (2H, t, J=7.4Hz), 1.80~1.55 (4H, m), 1.00~0.80 (6H, m)

参考例39:

(E)-8-(2-クロロスチリル)-7-メチル-1,3-ジプロピルキサンチン (化合物42)

化合物Bの代わりに参考例38で得られた化合物41の2.37g (6.37ミリモル) を用い、参考例1 とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をエタノール/水より再結晶することにより、化合物42を1.88g (収率77%) 黄色針状晶として得た。

融点: 159.0~159.9°C

元素分析値:  $C_{20}H_{23}ClN_4O_2$  として

理論値 (%) : C 62.09, H 5.99, N 14.48

実測値 (%) : C 61.75, H 6.14, N 14.45

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $cm^{-1}$ ) : 1696, 1650, 1544

NMR (DMSO- $d_6$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 8.10 (1H, dd, J=2.3, 7.3Hz), 7.97 (1H, d, J=15.5Hz), 7.55~7.50 (1H, m), 7.46~7.35 (3H, m), 4.05 (3H, s), 4.00 (2H, t, J=7.3Hz), 3.84 (2H, t, J=7.3Hz), 1.80~1.55 (4H, m), 1.00~0.80 (6H, m)

参考例40:

(E)-8-(2-フルオロスチリル)-1,3-ジプロピルキサンチン (化合物43)

5,6-ジアミノ-1,3-ジプロピルウラシル3.00g (13.3ミリモル) および2-フルオロ桂皮酸2.43g (14.6ミリモル) を用い、参考例1 とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をジオキサン/水より再結晶することにより、化合物43を3.23g (収率68%) 白色針状晶として得た。

融点: 258.8~259.2°C

元素分析値:  $C_{19}H_{21}FN_4O_2$  として

理論値 (%) : C 64.03, H 5.94, N 15.72

実測値 (%) : C 64.01, H 6.11, N 15.52

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $cm^{-1}$ ) : 1702, 1648

NMR (DMSO- $d_6$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 7.85~7.77 (2H, m), 7.46~7.32 (1H, m), 7.29~7.23 (2H, m), 7.16 (1H, d, J=16.5Hz), 3.99 (2H, t, J=7.1Hz), 3.86 (2H, t, J=7.3Hz), 1.80~1.55 (4H, m), 1.00~0.80 (6H, m)

参考例41:

(E)-8-(2-フルオロスチリル)-7-メチル-1,3-ジプロピルキサンチン (化合物44)

化合物Bの代わりに参考例40で得られた化合物43の3.50g (9.83ミリモル) を用い、参考例1 とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をエタノール/水より再結

晶することにより、化合物44を1.23g (収率34%) 白色針状晶として得た。

融点: 155.5~155.9°C

元素分析値:  $C_{20}H_{23}FN_4O_2$  として

理論値 (%) : C 64.85, H 6.26, N 15.12

実測値 (%) : C 65.00, H 6.44, N 15.34

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $cm^{-1}$ ) : 1694, 1660

NMR (DMSO- $d_6$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 8.02 (1H, t, J=8.3Hz), 7.75 (1H, d, J=15.5Hz), 7.47~7.40 (2H, m), 7.40~7.25 (2H, m), 4.03 (3H, s), 4.00 (2H, t, J=7.4Hz), 3.84 (2H, t, J=7.4Hz), 1.80~1.55 (4H, m), 1.00~0.80 (6H, m)

参考例42:

(E)-8-(4-メトキシ-2,5-ジメチルスチリル)-1,3-ジプロピルキサンチン (化合物45)

5,6-ジアミノ-1,3-ジプロピルウラシル2.5g (11.1ミリモル) および4-メトキシ-2,5-ジメチル桂皮酸2.51g (12.17ミリモル) を用い、参考例1 とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶エタノール/水より再結晶することにより、化合物45を1.98g (収率45%) 白色結晶として得た。

融点: 268.0~269.2°C

元素分析値:  $C_{22}H_{26}N_4O_3$  として

理論値 (%) : C 66.65, H 7.11, N 14.13

実測値 (%) : C 66.82, H 7.34, N 14.14

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $cm^{-1}$ ) : 1694, 1644, 1506, 1261

NMR (DMSO- $d_6$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 12.95 (1H, brs), 7.95 (1H, d, J=15.8Hz), 7.24 (1H, s), 6.89 (1H, d, J=15.8Hz), 6.66 (1H, s), 4.19~4.07 (4H, m), 3.86 (3H, s), 2.48 (3H, s), 2.21 (3H, s), 1.91~1.74 (4H, m), 1.02 (3H, t, J=6.9Hz), 0.93 (3H, t, J=6.9Hz)

参考例43:

(E)-8-(4-メトキシ-2,5-ジメチルスチリル)-7-メチル-1,3-ジプロピルキサンチン (化合物46)

化合物Bの代わりに参考例42で得られた化合物45の973mg (2.45ミリモル) を用い、参考例1 とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶を2-プロパノール/水より再結晶することにより、化合物46を966mg (収率96%) 薄黄色針状晶として得た。

融点: 245.3~246.3°C

元素分析値:  $C_{23}H_{30}N_4O_3$  として

理論値 (%) : C 67.30, H 7.36, N 13.65

実測値 (%) : C 67.37, H 7.51, N 13.69

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $cm^{-1}$ ) : 1690, 1655, 1508, 1261

NMR (DMSO- $d_6$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 7.96 (1H, d, J=15.8Hz), 7.41 (1H, s), 6.70 (1H, d, J=15.8Hz), 6.66 (1H, s), 4.14~4.09 (2H, m), 4.05 (3H, s), 4.01~3.95 (2H, m), 2.48 (3H, s), 2.22 (3H, s), 1.91~1.77 (2H, m), 1.74~1.63 (2H, m), 1.03~0.94 (6H, m)

参考例44:

(Z) - 8 - (3,4-ジメトキシステリル) - 7-メチル-1,3-ジプロピルキサンチン (化合物47) (化合物1との約6:4の混合物)

参考例1で得られた化合物1の2.00g (4.85ミリモル) をクロロホルム180mlに溶解し、太陽光を24時間照射した。反応混合物を注意深く濃縮後、メタノールを加えて析出する結晶を濾取し、次いで減圧下乾燥することにより、化合物47および化合物1の混合物を1.72g (収率86%) 薄黄色粉末として得た (化合物47と化合物1の比は、NMR分析により約6:4であった)。

融点: 115.2~119.4℃

元素分析値:  $C_{22}H_{28}N_4O_4$  として

理論値 (%) : C 64.06, H 6.84, N 13.58

実測値 (%) : C 64.02, H 6.82, N 13.46

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $cm^{-1}$ ) : 1695, 1656, 1521

NMR (DMSO- $d_6$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 7.60 (1×4/10H, d, J=15.8Hz), 7.40 (1×4/10H, d, J=2.0Hz), 7.32~7.17 (2×4/10H + 2×6/10H, m), 6.99 (1×4/10H, d, J=8.4Hz), 6.94 (1×6/10H, d, J=12.7Hz), 6.92 (1×6/10H, d, J=8.2Hz), 6.39 (1×6/10H, d, J=12.7Hz), 4.02 (3×4/10H, s), 4.10~3.80 (4H, m), 3.85 (3×4/10H, s), 3.80 (3×4/10H, s), 3.77 (6×6/10H, s), 3.64 (3×6/10H, s), 1.80~1.55 (4H, m), 1.00~0.85 (6H, m)

参考例45:

(E) - 8 - (4-エトキシステリル) - 1,3-ジプロピルキサンチン (化合物48)

5,6-ジアミノ-1,3-ジプロピルウラシル3.0g (13.3ミリモル) および4-エトキシ桂皮酸2.80g (14.6ミリモル) を用い、参考例1とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をジオキサンより再結晶することにより、化合物48を3.57g (収率70%) 薄黄色針状晶として得た。

融点: 261.6~262.0℃

元素分析値:  $C_{21}H_{26}N_4O_3$  として

理論値 (%) : C 65.96, H 6.85, N 14.65

実測値 (%) : C 65.93, H 7.13, N 14.65

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $cm^{-1}$ ) : 1701, 1635, 1516, 1261

NMR (DMSO- $d_6$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 13.37 (1H, brs), 7.59 (1H, d, J=16.5Hz), 7.55 (2H, d, J=8.6Hz), 6.96 (2H, d, J=8.6Hz), 6.88 (1H, d, J=16.5Hz), 4.07 (2H, q, J=6.9Hz), 3.99 (2H, t, J=7.3Hz), 3.86 (2H, t, J=7.3Hz), 1.73 (2H, m), 1.58 (2H, m), 1.34 (3H, t, J=6.9Hz), 0.90 (3H, t, J=7.3Hz), 0.87 (3H, t, J=7.3Hz)

参考例46:

(E) - 8 - (4-エトキシステリル) - 7-メチル-1,3-ジプロピルキサンチン (化合物49)

化合物Bの代わりに参考例45で得られた化合物48の2.0g (5.23ミリモル) を用い、参考例1とほぼ同様の操作

を行った。得られる粗結晶をヘキサン/酢酸エチルより再結晶することにより、化合物49を1.72g (収率83%) 薄緑色針状晶として得た。

融点: 174.7~175.0℃

元素分析値:  $C_{22}H_{28}N_4O_3$  として

理論値 (%) : C 66.65, H 7.11, N 14.13

実測値 (%) : C 66.60, H 7.20, N 14.27

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $cm^{-1}$ ) : 1702, 1660, 1515, 1252

NMR (CDCl<sub>3</sub>; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 7.74 (1H, d, J=15.8Hz), 7.52 (2H, d, J=8.6Hz), 6.92 (2H, d, J=8.6Hz), 6.76 (1H, d, J=15.8Hz), 4.09 (2H, t, J=7.6Hz), 4.08 (2H, q, J=6.9Hz), 4.04 (3H, s), 3.99 (2H, t, J=7.6Hz), 1.44 (3H, t, J=6.9Hz), 1.00 (3H, t, J=7.6Hz), 0.97 (3H, t, J=7.6Hz)

参考例47:

(E) - 8 - (4-プロポキシステリル) - 1,3-ジプロピルキサンチン (化合物50)

5,6-ジアミノ-1,3-ジプロピルウラシル3.0g (13.3ミリモル) および4-プロポキシ桂皮酸3.01g (14.6ミリモル) を用い、参考例1とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をジオキサン/水より再結晶することにより、化合物50を1.71g (収率33%) 薄茶色針状晶として得た。

融点: 248.3~248.7℃

元素分析値:  $C_{22}H_{28}N_4O_3$  として

理論値 (%) : C 66.65, H 7.11, N 14.13

実測値 (%) : C 66.50, H 7.48, N 14.25

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $cm^{-1}$ ) : 1694, 1649, 1514, 1253

NMR (DMSO- $d_6$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 13.34 (1H, brs), 7.58 (1H, d, J=16.5Hz), 7.55 (2H, d, J=8.6Hz), 6.99 (2H, d, J=8.6Hz), 6.88 (1H, d, J=16.5Hz), 4.01~3.95 (4H, m), 3.86 (2H, t, J=7.3Hz), 1.78~1.70 (4H, m), 1.62~1.54 (2H, m), 0.98 (3H, t, J=7.3Hz), 0.90 (3H, t, J=7.6Hz), 0.87 (3H, t, J=7.6Hz)

参考例48:

(E) - 7-メチル-8 - (4-プロポキシステリル) - 1,3-ジプロピルキサンチン (化合物51)

化合物Bの代わりに参考例47で得られた化合物5.0の1.0g (2.52ミリモル) を用い、参考例1とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をヘキサン/酢酸エチルより再結晶することにより、化合物51を863mg (収率83%) 薄黄色針状晶として得た。

融点: 172.6~173.5℃

元素分析値:  $C_{23}H_{30}N_4O_3$  として

理論値 (%) : C 67.30, H 7.36, N 13.65

実測値 (%) : C 67.15, H 7.65, N 13.58

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $cm^{-1}$ ) : 1699, 1658, 1514, 1252

NMR (CDCl<sub>3</sub>; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 7.74 (1H, d, J=15.8Hz), 7.52 (2H, d, J=8.9Hz), 6.92 (2H, d, J=8.9Hz), 6.76 (1H, d, J=15.8Hz), 4.13~3.94 (6H, m), 4.04 (3H,

s), 1.90~1.62 (6H, m), 1.08~0.94 (9H, m)

参考例49:

(E)-8-(4-ブトキシステリル)-1,3-ジプロピルキサンチン (化合物52)

5,6-ジアミノ-1,3-ジプロピルウラシル3.0g (13.3ミリモル) および4-ブトキシ桂皮酸3.21g (14.6ミリモル) を用い、参考例1 とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をジオキサン/水より再結晶することにより、化合物52を3.47g (収率64%) 白色針状晶として得た。

融点: 237.3~238.9℃

元素分析値:  $C_{23}H_{30}N_4O_3$  として

理論値 (%) : C 67.30, H 7.36, N 13.65

実測値 (%) : C 67.39, H 7.45, N 13.59

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $cm^{-1}$ ) : 1697, 1644, 1514, 1257

NMR (DMSO- $d_6$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 13.37 (1H, brs), 7.58 (1H, d, J=16.2Hz), 7.55 (2H, d, J=8.6Hz), 6.97 (2H, d, J=8.6Hz), 6.88 (1H, d, J=16.2Hz), 4.04~3.96 (4H, m), 3.86 (2H, t, J=7.3Hz), 1.80~1.37 (8H, m), 0.97~0.84 (9H, m)

参考例50:

(E)-8-(4-ブトキシステリル)-7-メチル-1,3-ジプロピルキサンチン (化合物53)

化合物Bの代わりに参考例49で得られた化合物52の2.0g (4.87ミリモル) を用い、参考例1 とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をヘキサン/酢酸エチルより再結晶することにより、化合物53を1.56g (収率75%) 薄緑色針状晶として得た。

融点: 134.8~135.6℃

元素分析値:  $C_{24}H_{32}N_4O_3$  として

理論値 (%) : C 67.90, H 7.59, N 13.20

実測値 (%) : C 68.22, H 7.88, N 13.49

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $cm^{-1}$ ) : 1696, 1651, 1513, 1247

NMR (CDCl<sub>3</sub>; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 7.74 (1H, d, J=15.5Hz), 7.52 (2H, d, J=8.6Hz), 6.92 (2H, d, J=8.6Hz), 6.76 (1H, d, J=15.5Hz), 4.13~3.95 (6H, m), 4.04 (3H, s), 1.88~1.44 (8H, m), 1.03~0.94 (9H, m)

参考例51:

(E)-8-(3,4-ジヒドロキシステリル)-7-メチル-1,3-ジプロピルキサンチン (化合物54)

参考例1 で得られた化合物1 の770mg (1.87ミリモル) を塩化メチレン15mlに溶解し、これに、氷冷、アルゴン気流下、三臭化ホウ素 (1.0M塩化メチレン溶液) 5.6ml (5.6ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液にメタノールを加え、クロロホルム-重曹水で分液した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物54を550mg (収率77%) 黄色固体として得、さらにエーテルにより微粉化することにより黄色粉末を得た。

融点: 250.1~251.4℃

元素分析値:  $C_{20}H_{24}N_4O_4$  として

理論値 (%) : C 62.49, H 6.29, N 14.57

実測値 (%) : C 62.27, H 6.48, N 14.74

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $cm^{-1}$ ) : 1680, 1640, 1543, 1306

NMR (DMSO- $d_6$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 9.31 (1H, brs), 8.95 (1H, brs), 7.49 (1H, d, J=15.8Hz), 7.15 (1H, d, J=2.0Hz), 7.04 (1H, dd, J=7.9, 2.0Hz), 6.98 (1H, d, J=15.8Hz), 6.78 (1H, d, J=7.9Hz), 3.99 (2H, t, J=7.6Hz), 3.98 (3H, s), 3.84 (2H, t, J=7.4Hz), 1.73 (2H, m), 1.57 (2H, m), 0.90 (3H, t, J=7.4Hz), 0.87 (3H, t, J=7.4Hz)

参考例52:

(E)-8-(3,4-ジエトキシステリル)-7-メチル-1,3-ジプロピルキサンチン (化合物55)

参考例51で得られた化合物54の390mg (1.01ミリモル) をジメチルホルムアミド10mlに溶解し、これにヨウ化エチル0.20ml (2.50ミリモル) 及び炭酸カリウム420mg (3.04ミリモル) を加え、定温で一晩攪拌した。反応液に水を加え、炭酸カリウムを溶解させ、析出した結晶を濾取した。得られる粗結晶をヘキサン/酢酸エチルより再結晶することにより、化合物55を273mg (収率53%) 薄黄色針状晶として得た。

融点: 173.8~174.0℃

元素分析値:  $C_{24}H_{32}N_4O_4$  として

理論値 (%) : C 65.44, H 7.32, N 12.72

実測値 (%) : C 65.42, H 7.48, N 12.62

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $cm^{-1}$ ) : 1694, 1653, 1508, 1268

NMR (CDCl<sub>3</sub>; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 7.71 (1H, d, J=15.5Hz), 7.15 (1H, dd, J=8.3, 2.0Hz), 7.10 (1H, d, J=2.0Hz), 6.89 (1H, d, J=8.3Hz), 6.74 (1H, d, J=15.5Hz), 4.16 (2H, q, J=6.9Hz), 4.14 (2H, q, J=6.9Hz), 4.08~3.95 (4H, m), 4.05 (3H, s), 1.91~1.76 (2H, m), 1.76~1.62 (2H, m), 1.49 (3H, t, J=6.9Hz), 1.48 (3H, t, J=6.9Hz), 1.00 (3H, t, J=7.6Hz), 0.97 (3H, t, J=7.6Hz)

参考例53:

(E)-8-(3-ブロモ-4-メトキシステリル)-1,3-ジプロピルキサンチン (化合物56)

5,6-ジアミノ-1,3-ジプロピルウラシル3.0g (13.3ミリモル) および3-ブロモ-4-メトキシ桂皮酸3.75g (14.6ミリモル) を用い、参考例1 とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をジオキサンより再結晶することにより、化合物56を3.43g (収率58%) 黄色針状晶として得た。

融点: 279.8~280.6℃

元素分析値:  $C_{20}H_{23}BrN_4O_3$  として

理論値 (%) : C 53.70, H 5.18, N 12.52

実測値 (%) : C 53.77, H 5.20, N 12.49

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $cm^{-1}$ ) : 1685, 1633, 1599, 1503, 1279

NMR (DMSO- $d_6$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 13.42 (1H, brs), 7.85 (1H, d, J=2.0Hz), 7.61 (1H, dd, J=8.4, 2.0Hz), 7.55 (1H, d, J=16.3Hz), 7.15 (1H, d, J=8.4Hz), 6.94 (1H, d, J=16.3Hz), 3.98 (2H, t, J=7.4Hz), 3.89 (3H, s), 3.86 (2H, t, J=7.4Hz), 1.80~1.52 (4H, m), 0.89 (6H, q, J=7.4Hz)

参考例54:

(E)-8-(3-ブロモ-4-メトキシステリル)-7-メチル-1,3-ジプロピルキサンチン (化合物57)

化合物Bの代わりに参考例53で得られた化合物56の750mg (1.68ミリモル) を用い、参考例1とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をヘキサン/酢酸エチルより再結晶することにより、化合物57を588mg (収率76%) 薄黄色針状晶として得た。

融点: 209.4~210.8°C

元素分析値:  $C_{21}H_{25}BrN_4O_3$  として

理論値 (%) : C 54.67, H 5.46, N 12.14

実測値 (%) : C 54.47, H 5.51, N 11.91

IR (KBr)  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ) : 1693, 1656, 1542, 1500, 1264

NMR ( $CDCl_3$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 7.83 (1H, d, J=2.0Hz), 7.68 (1H, d, J=15.8Hz), 7.48 (1H, dd, J=8.4, 2.0Hz), 6.92 (1H, d, J=8.4Hz), 6.78 (1H, d, J=15.8Hz), 4.13~4.07 (2H, m), 4.06 (3H, s), 4.01~3.97 (2H, m), 3.95 (3H, s), 1.90~1.65 (4H, m), 1.00 (3H, t, J=7.4Hz), 0.97 (3H, t, J=7.4Hz)

参考例55:

(E)-8-(2-ブロモ-4,5-ジメトキシステリル)-1,3-ジプロピルキサンチン (化合物58)

5,6-ジアミノ-1,3-ジプロピルウラシル2.0g (8.85ミリモル) および2-ブロモ-4,5-ジメトキシ桂皮酸2.80g (9.75ミリモル) を用い、参考例1とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をジオキサンより再結晶することにより、化合物58を2.38g (収率56%) 薄黄色針状晶として得た。

融点: 248.2~249.5°C

元素分析値:  $C_{21}H_{25}BrN_4O_4$  として

理論値 (%) : C 52.84, H 5.28, N 11.74

実測値 (%) : C 52.73, H 5.31, N 11.45

IR (KBr)  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ) : 1697, 1643, 1506, 1263

NMR (DMSO- $d_6$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 13.75 (1H, brs), 7.81 (1H, d, J=16.3Hz), 7.39 (1H, s), 7.20 (1H, s), 7.09 (1H, d, J=16.3Hz), 4.00~3.82 (4H, m), 3.86 (3H, s), 3.82 (3H, s), 1.76~1.54 (4H, m), 0.92~0.85 (6H, m)

参考例56:

(E)-8-(2-ブロモ-4,5-ジメトキシステリル)-7-メチル-1,3-ジプロピルキサンチン (化合物59)

化合物Bの代わりに参考例55で得られた化合物58の800mg (1.68ミリモル) を用い、参考例1とほぼ同様の操

作を行った。得られる粗結晶をジオキサンより再結晶することにより、化合物59を766mg (収率93%) 黄色針状晶として得た。

融点: 228.8~229.4°C

元素分析値:  $C_{22}H_{27}BrN_4O_4$  として

理論値 (%) : C 53.78, H 5.54, N 11.40

実測値 (%) : C 53.76, H 5.67, N 11.16

IR (KBr)  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ) : 1688, 1650, 1509, 1266

NMR ( $CDCl_3$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 8.01 (1H, d, J=15.8Hz), 7.11 (1H, s), 7.09 (1H, s), 6.75 (1H, d, J=15.8Hz), 4.15~3.92 (4H, m), 4.08 (3H, s), 3.95 (3H, s), 3.92 (3H, s), 1.91~1.77 (2H, m), 1.74~1.63 (2H, m), 1.03~0.94 (6H, m)

参考例57:

(E)-8-(3-ブロモ-4,5-ジメトキシステリル)-1,3-ジプロピルキサンチン (化合物60)

5,6-ジアミノ-1,3-ジプロピルウラシル1.5g (6.64ミリモル) および3-ブロモ-4,5-ジメトキシ桂皮酸2.10g (7.31ミリモル) を用い、参考例1とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をジオキサン/水より再結晶することにより、化合物60を2.11g (収率67%) 白色針状晶として得た。

融点: 276.7~277.5°C

元素分析値:  $C_{21}H_{25}BrN_4O_4$  として

理論値 (%) : C 52.84, H 5.28, N 11.74

実測値 (%) : C 52.72, H 5.16, N 11.56

IR (KBr)  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ) : 1701, 1650, 1562, 1498

NMR (DMSO- $d_6$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 13.44 (1H, brs), 7.55 (1H, d, J=16.3Hz), 7.39 (1H, d, J=2.0Hz), 7.36 (1H, d, J=2.0Hz), 7.07 (1H, d, J=16.3Hz), 3.99 (2H, t, J=7.4Hz), 3.91 (3H, s), 3.86 (2H, t, J=7.4Hz), 3.78 (3H, s), 1.77~1.52 (4H, m), 0.93~0.85 (6H, m)

参考例58:

(E)-8-(3-ブロモ-4,5-ジメトキシステリル)-7-メチル-1,3-ジプロピルキサンチン (化合物61)

化合物Bの代わりに参考例57で得られた化合物60の1.0g (2.10ミリモル) を用い、参考例1とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をヘキサン/酢酸エチルより再結晶することにより、化合物61を952mg (収率93%) 薄黄色針状晶として得た。

融点: 180.9~181.6°C

MS-EI m/e: 490, 492

IR (KBr)  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ) : 1691, 1648, 1542, 1493

NMR ( $CDCl_3$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 7.68 (1H, d, J=15.8Hz), 7.42 (1H, d, J=2.0Hz), 7.02 (1H, d, J=2.0Hz), 6.80 (1H, d, J=15.8Hz), 4.13~3.95 (4H, m), 4.08 (3H, s), 3.94 (3H, s), 3.90 (3H, s), 1.90~1.65 (4H, m), 1.01 (3H, t, J=7.4Hz), 0.97 (3H, t, J=7.4Hz)

参考例59:

(E)-8-[2-(4-メトキシナフチル)ビニル]-1,3-ジプロピルキサンチン(化合物62)

5,6-ジアミノ-1,3-ジプロピルウラシル3.0g(13.3ミリモル)および3-(4-メトキシナフチル)アクリル酸3.33g(14.6ミリモル)を用い、参考例1とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をジオキサン/水より再結晶することにより、化合物62を3.12g(収率56%)黄色針状晶として得た。

融点: > 280°C

元素分析値:  $C_{24}H_{26}N_4O_3$  として

理論値(%): C 68.88, H 6.26, N 13.39

実測値(%): C 68.90, H 6.38, N 13.49

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $cm^{-1}$ ): 1699, 1649, 1486, 1273

NMR (DMSO- $d_6$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm): 13.58 (1H, brs), 8.43 (1H, d, J=16.5Hz), 8.36 (1H, d, J=8.6Hz), 8.24 (1H, d, J=8.6Hz), 7.98 (1H, d, J=7.8Hz), 7.70~7.54 (2H, m), 7.12~7.06 (2H, m), 4.03 (3H, s), 4.02~3.86 (4H, m), 1.79~1.56 (4H, m), 0.92 (3H, s), 0.89 (3H, s)

参考例60:

(E)-8-[2-(4-メトキシナフチル)ビニル]-7-メチル-1,3-ジプロピルキサンチン(化合物63)

化合物Bの代わりに参考例59で得られた化合物62の1.6g(3.82ミリモル)を用い、参考例1とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶を酢酸エチルより再結晶することにより、化合物63を1.25g(収率76%)薄黄色板状晶として得た。

融点: 212.6~213.9°C

元素分析値:  $C_{25}H_{28}N_4O_3$  として

理論値(%): C 69.43, H 6.52, N 12.95

実測値(%): C 69.46, H 6.68, N 12.95

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $cm^{-1}$ ): 1701, 1650, 1486, 1439, 1267

NMR (CDCl<sub>3</sub>; 270MHz)  $\delta$  (ppm): 8.52 (1H, d, J=15.5Hz), 8.34 (1H, d, J=8.3Hz), 8.23 (1H, d, J=8.6Hz), 7.77 (1H, d, J=8.3Hz), 7.66~7.52 (2H, m), 6.89 (1H, d, J=15.5Hz), 6.87 (1H, d, J=8.3Hz), 4.18~4.11 (2H, m), 4.07 (3H, s), 4.06 (3H, s), 4.02~3.97 (2H, m), 1.95~1.64 (4H, m), 1.03 (3H, t, J=7.3Hz), 0.98 (3H, t, J=7.3Hz)

参考例61:

(E)-8-(3-ヒドロキシ-4-メトキシチリル)-7-メチル-1,3-ジプロピルキサンチン(化合物64)

参考例51で得られた化合物54の500mg(1.30ミリモル)をジメチルホルムアミド10mlに溶解し、これにヨウ化メチル0.40ml(6.43ミリモル)および炭酸リチウム400mg(6.50ミリモル)を加え、80°Cで5時間加熱攪拌した。反応液に水を加え、炭酸リチウムを溶解させ、析出した結晶を濾取した。得られる粗結晶をクロロホルムに

溶解し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: クロロホルム)で精製し、ヘキサン/酢酸エチルより再結晶することにより、化合物64を162mg(収率31%)黄色粒状晶として得た。

融点: 200.3~203.6°C

MS-EI m/e: 398

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $cm^{-1}$ ): 1683, 1642, 1512, 1278

NMR (DMSO- $d_6$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm): 8.98 (1H, brs), 7.52 (1H, d, J=15.5Hz), 7.22 (1H, d, J=2.0Hz), 7.15 (1H, dd, J=8.3, 2.0Hz), 7.06 (1H, d, J=15.5Hz), 6.96 (1H, d, J=8.3Hz), 4.02~3.97 (2H, m), 4.00 (3H, s), 3.84~3.82 (2H, m), 3.82 (3H, s), 1.80~1.50 (4H, m), 0.90 (3H, t, J=7.3Hz), 0.87 (3H, t, J=7.3Hz)

参考例62:

(Z)-8-(3,4-ジメトキシチリル)-7-メチル-1,3-ジプロピルキサンチン(化合物65)

参考例1で得られた化合物1の1.00g(2.24ミリモル)をメタノール1.6Lに溶解し、太陽光を5時間照射した。溶媒を減圧下留去後、残渣を高速液体クロマトグラフィーで分離・精製(カラム: YMC Pack ODS-A, SH-365-10, S-10; 30mm  $\phi$   $\times$  500mm, 流速: 90ml/min, 検出: UV 246nm)することにより、化合物65を565mg(収率57%)白色針状晶として得た。

融点: 126.9~127.2°C

元素分析値:  $C_{22}H_{28}N_4O_4$  として

理論値(%): C 64.06, H 6.84, N 13.58

実測値(%): C 64.12, H 7.09, N 13.54

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $cm^{-1}$ ): 1696, 1654, 1542, 1521

NMR (DMSO- $d_6$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm): 7.28 (1H, d, J=8.4Hz), 7.20 (1H, s), 6.94 (1H, d, J=12.7Hz), 6.92 (1H, d, J=8.4Hz), 6.39 (1H, d, J=12.7Hz), 3.93 (2H, t, J=7.4Hz), 3.84 (2H, t, J=6.9Hz), 3.77 (6H, s), 3.64 (3H, s), 1.75~1.50 (4H, m), 0.86 (3H, t, J=7.4Hz), 0.85 (3H, t, J=7.4Hz)

参考例63:

(E)-8-(3,4-ジメトキシチリル)-7-エチル-1,3-ジプロピルキサンチン(化合物66)

参考例1で得られた化合物Bの1.5g(3.77ミリモル)およびヨウ化エチル0.60ml(7.54ミリモル)を用い、参考例1とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をエタノール/水より再結晶することにより、化合物66を1.38g(収率87%)白色針状晶として得た。

融点: 107.6~107.9°C

元素分析値:  $C_{23}H_{30}N_4O_4$  として

理論値(%): C 64.77, H 7.09, N 13.14

実測値(%): C 64.81, H 7.28, N 13.21

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $cm^{-1}$ ): 1695, 1655, 1515, 1265

NMR (CDCl<sub>3</sub>; 270MHz)  $\delta$  (ppm): 7.63 (1H, d, J=15.8Hz), 7.42 (1H, d, J=1.7Hz), 7.32 (1H, dd, J=8.6, 1.7Hz)



z), 7.23 (1H, d, J=15.8Hz), 6.99 (1H, d, J=8.6Hz) 4.51 (2H, q, J=6.9Hz), 3.99 (2H, t, J=7.2Hz), 3.87~3.80 (2H, m), 3.85 (3H, s), 3.80 (3H, s), 1.80~1.45 (4H, m), 1.33 (3H, t, J=6.9Hz), 0.94~0.85 (6H, m)

参考例64:

(E)-8-(3,4-ジメトキシステチル)-7-プロパルギル-1,3-ジプロピルキサンチン (化合物67)

参考例1で得られた化合物Bの1.5g (3.77ミリモル) および臭化プロパルギル0.67ml (7.54ミリモル) を用い、参考例1とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をシクロヘキサン/トルエンより再結晶することにより、化合物67を1.35g (収率82%) 黄色粉末として得た。

融点:153.4~154.8°C

元素分析値:  $C_{24}H_{28}N_4O_4$  として

理論値 (%): C 66.04, H 6.47, N 12.84

実測値 (%): C 66.18, H 6.74, N 12.87

IR (KBr)  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ): 1684, 1647, 1510, 1270

NMR ( $CDCl_3$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm): 7.66 (1H, d, J=15.7Hz), 7.41 (1H, d, J=1.3Hz), 7.32 (1H, dd, J=8.5, 1.3Hz), 7.26 (1H, d, J=15.7Hz), 7.02 (1H, d, J=8.5Hz), 5.43 (2H, d, J=2.0Hz), 4.00 (2H, t, J=7.3Hz), 3.87~3.81 (2H, m), 3.85 (3H, s), 3.81 (3H, s), 3.48 (1H, t, J=2.0Hz), 1.80~1.45 (4H, m), 0.94~0.85 (6H, m)

参考例65:

(E)-8-[3,4-ビス(メトキシメトキシ)ステチル]-7-メチル-1,3-ジプロピルキサンチン (化合物68)

参考例51で得られた化合物54の300mg (0.78ミリモル) をテトラヒドロフラン6mlに溶解し、氷冷、アルゴン気流下、ジイソプロピルエチルアミン1.64ml (9.41ミリモル) およびクロロメチルメチルエーテル1.64ml (7.12ミリモル) を加え、3時間加熱還流した。反応液に氷を加え、クロロホルム-飽和食塩水で分液した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、ヘキサン/酢酸エチルより再結晶することにより、化合物68を211mg (収率57%) 白色針状晶として得た。

融点:172.2~172.6°C

元素分析値:  $C_{24}H_{32}N_4O_6$  として

理論値 (%): C 61.01, H 6.82, N 11.86

実測値 (%): C 61.16, H 7.00, N 11.88

IR (KBr)  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ): 1688, 1658, 1509, 1267

NMR ( $CDCl_3$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm): 7.22 (1H, d, J=15.8Hz), 7.39 (1H, d, J=1.3Hz), 7.25~7.16 (2H, m), 6.77 (1H, d, J=15.8Hz), 5.30 (2H, s), 5.28 (2H, s), 4.13~3.95 (4H, m), 4.04 (3H, s), 3.56 (3H, s), 3.54 (3H, s), 1.91~1.61 (4H, m), 1.00 (3H, t, J=7.6Hz), 0.97 (3H, t, J=7.6Hz)

参考例66:

(E)-1,3-ジアリル-8-(3,4-ジメトキシステチル)キサンチン (化合物69)

1,3-ジアリル-5,6-ジアミノウラシル2.9g (13.1ミリモル) および3,4-ジメトキシ桂皮酸2.99g (14.4ミリモル) を用い、参考例1とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をジオキサン/水より再結晶することにより、化合物69を2.80g (収率54%) 薄黄色綿状晶として得た。

融点:251.6~252.4°C

元素分析値:  $C_{21}H_{22}N_4O_3$  として

理論値 (%): C 63.95, H 5.62, N 14.20

実測値 (%): C 63.67, H 5.61, N 14.14

IR (KBr)  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ): 1698, 1644, 1516

NMR ( $DMSO-d_6$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm): 13.50 (1H, brs), 7.58 (1H, d, J=16.3Hz), 7.27 (1H, d, J=2.0Hz), 7.13 (1H, dd, J=8.4, 2.0Hz), 6.99 (1H, d, J=8.4Hz), 6.96 (1H, d, J=16.3Hz), 6.07~5.82 (2H, m), 5.20~5.01 (4H, m), 4.68~4.45 (4H, m), 3.82 (3H, s), 3.79 (3H, s)

参考例67:

(E)-1,3-ジアリル-8-(3,4-ジメトキシステチル)-7-メチルキサンチン (化合物70)

化合物Bの代わりに参考例66で得られた化合物69の2.30g (5.84ミリモル) を用い、参考例1とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をエタノールより再結晶することにより、化合物70を1.85g (収率78%) 薄黄色綿状晶として得た。

融点:159.5~160.0°C

元素分析値:  $C_{22}H_{24}N_4O_3$  として

理論値 (%): C 64.69, H 5.92, N 13.72

実測値 (%): C 64.50, H 6.03, N 13.71

IR (KBr)  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ): 1698, 1658, 1515, 1265

NMR ( $DMSO-d_6$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm): 7.60 (1H, d, J=15.3Hz), 7.42 (1H, d, J=1.5Hz), 7.29 (1H, dd, J=8.4, 1.5Hz), 7.21 (1H, d, J=15.3Hz), 6.99 (1H, d, J=8.4Hz), 6.05~5.78 (2H, m), 5.20~5.01 (4H, m), 4.68~4.45 (4H, m), 4.03 (3H, s), 3.84 (3H, s), 3.80 (3H, s)

参考例68:

(E)-8-(3,4-ジメトキシステチル)-1,3-ジプロピル-2-チオキサンチン (化合物71)

5,6-ジアミノ-1,3-ジプロピル-2-チオウラシル4.00g (16.5ミリモル) および3,4-ジメトキシ桂皮酸3.79g (18.2ミリモル) を用い、参考例1とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をジオキサン/水より再結晶することによって、化合物71を3.16g (収率46%) 黄色針状晶として得た。

融点:273.2~272.4°C

元素分析値:  $C_{21}H_{26}N_4O_3S$  として

理論値 (%): C 60.85, H 6.32, N 13.52

実測値 (%): C 60.85, H 6.49, N 13.64

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1675, 1515

NMR (DMSO- $d_6$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm): 7.64 (1H, d,  $J=16.5$  Hz), 7.30 (1H, s), 7.15 (1H, d,  $J=8.2$  Hz), 7.02 (1H, d,  $J=16.5$  Hz), 6.99 (1H, d,  $J=8.2$  Hz), 4.56 (2H, t,  $J=7.6$  Hz), 4.45 (2H, t,  $J=7.6$  Hz), 3.83 (3H, s), 3.80 (3H, s), 1.85~1.60 (4H, m), 0.98~0.82 (6H, m)

参考例69:

(E)-8-(3,4-ジメトキシスチリル)-7-メチル-1,3-ジプロピル-2-チオキサンチン (化合物72)

化合物Bの代わりに参考例68で得られた化合物71の3.00g (7.25ミリモル) を用い、参考例1とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をトルエン/エタノールより再結晶することにより、化合物72を1.79g (収率58%) 薄黄色粉末として得た。

融点: 137.3~139.2°C

元素分析値:  $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$  として

理論値 (%): C 61.66, H 6.59, N 13.07

実測値 (%): C 61.44, H 6.71, N 13.05

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1684, 1515, 1438

NMR (DMSO- $d_6$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm): 7.67 (1H, d,  $J=15.7$  Hz), 7.44 (1H, d,  $J=1.3$  Hz), 7.33 (1H, dd,  $J=8.3, 1.3$  Hz), 7.24 (1H, d,  $J=15.7$  Hz), 7.00 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 4.56 (2H, t,  $J=7.6$  Hz), 4.42 (2H, t,  $J=7.6$  Hz), 4.06 (3H, s), 3.85 (3H, s), 3.81 (3H, s), 1.85~1.60 (4H, m), 0.98~0.82 (6H, m)

参考例70

(E)-8-(3,4-ジメトキシスチリル)-1,3-ジエチルキサンチン (化合物73)

5,6-ジアミノ-1,3-ジエチルウラシル [ジャーナル・オブ・アメリカン・ケミカル・ソサエティー (J. Am. Chem. Soc.), 75巻、114頁、1953年] 1.20g (6.06ミリモル) のジオキサン40ml-水20ml混合溶液に、3,4-ジメトキシ桂皮酸1.39g (6.67ミリモル) および3-(3-ジエチルアミノプロピル)-1-エチルカルボジイミド塩酸塩1.74g (9.09ミリモル) を加えた。該溶液をpH5.5に調整しながら室温で2時間攪拌した。反応液を中和し、クロロホルム50mlで3回抽出した。合わせた抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣にジオキサン10mlおよび1N水酸化ナトリウム水溶液15mlを加え、20分間加熱還流した。冷却後中和し、クロロホルム20mlを加えた。有機層を分離した後、水層をさらにクロロホルム20mlで2回抽出した。合わせた抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 2%メタノール/クロロホルム) で分離・精製し、トルエンより再結晶することにより、化合物73を1.06g (収率47%) 薄黄色針状晶として得た。

融点: 268.8~269.1°C

元素分析値:  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4$  として

理論値 (%): C 61.61, H 5.98, N 15.12

実測値 (%): C 61.99, H 6.00, N 14.91

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1694, 1641, 1514, 1492

NMR (DMSO- $d_6$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm): 13.35 (1H, brs), 7.59 (1H, d,  $J=16.2$  Hz), 7.27 (1H, d,  $J=1.4$  Hz), 7.14 (1H, dd,  $J=8.2, 1.4$  Hz), 6.99 (1H, d,  $J=8.2$  Hz), 6.96 (1H, d,  $J=16.2$  Hz), 4.06 (2H, q,  $J=7.0$  Hz), 3.91 (2H, q,  $J=7.0$  Hz), 3.83 (3H, s), 3.79 (3H, s), 1.26 (2H, t,  $J=7.0$  Hz), 1.14 (2H, t,  $J=7.0$  Hz)

参考例71:

(E)-8-(3,4-ジメトキシスチリル)-1,3-ジエチル-7-メチルキサンチン (化合物74)

化合物Bの代わりに参考例70で得られた化合物73の1.20g (3.24ミリモル) を用い、参考例1とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 40%酢酸エチル/ヘキサン) で分離・精製し、2-プロパノールより再結晶することにより、化合物74を840mg (収率68%) 薄黄色針状晶として得た。

融点: 190.4~191.3°C

元素分析値:  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_4$  として

理論値 (%): C 62.48, H 6.29, N 14.57

実測値 (%): C 62.52, H 6.53, N 14.56

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1697, 1655, 1518

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm): 7.74 (1H, d,  $J=15.5$  Hz), 7.18 (1H, dd,  $J=8.3, 1.9$  Hz), 7.08 (1H, d,  $J=1.9$  Hz), 6.89 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 6.77 (1H, d,  $J=15.5$  Hz), 4.21 (2H, q,  $J=6.9$  Hz), 4.09 (2H, q,  $J=6.9$  Hz), 4.06 (3H, s), 3.96 (3H, s), 3.93 (3H, s), 1.39 (2H, t,  $J=6.9$  Hz), 1.27 (2H, t,  $J=6.9$  Hz)

参考例72:

(E)-8-(2,3-ジメトキシスチリル)-1,3-ジエチルキサンチン (化合物75)

5,6-ジアミノ-1,3-ジエチルウラシル2.0g (10.1ミリモル) および2,3-ジメトキシ桂皮酸2.52g (12.1ミリモル) を用い、参考例70とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をジメチルスルホキシド/水より再結晶することにより、化合物75を1.72g (収率46%) 白色粉末として得た。

融点: 287.5~289.4°C

元素分析値:  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4$  として

理論値 (%): C 61.61, H 5.98, N 15.12

実測値 (%): C 61.56, H 6.11, N 14.83

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1697, 1656, 1500

NMR (DMSO- $d_6$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm): 13.64 (1H, brs), 7.84 (1H, d,  $J=16.8$  Hz), 7.29 (1H, dd,  $J=7.6, 1.7$  Hz), 7.15~7.00 (3H, m), 4.07 (2H, q,  $J=7.0$  Hz), 3.94 (2H, q,  $J=7.0$  Hz), 3.83 (3H, s), 3.79 (3H, s), 1.26 (3H, t,  $J=7.0$  Hz), 1.14 (3H, t,  $J=7.0$  Hz)

参考例73:

(E) - 8 - (2, 3-ジメトキシステリル) - 1, 3-ジエチル-7-メチルキサンチン (化合物76)

化合物Bの代わりに参考例72で得られた化合物75の1.60g (4.32ミリモル) を用い、参考例1とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をシクロヘキサン/トルエンより再結晶することにより、化合物76を1.21g (収率73%) 薄黄色粉末として得た。

融点: 194.9~195.6°C

元素分析値:  $C_{20}H_{24}N_4O_4$  として

理論値 (%) : C 62.48, H 6.29, N 14.57

実測値 (%) : C 62.67, H 6.48, N 14.31

IR (KBr)  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ) : 1694, 1660, 1272

NMR ( $CDCl_3$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 8.00 (1H, d, J=16.8Hz), 7.19 (1H, dd, J=7.9, 1.3Hz), 7.15~7.00 (2H, m), 6.93 (1H, dd, J=7.9, 1.3Hz), 4.26 (2H, q, J=6.9Hz), 4.09 (2H, q, J=6.9Hz), 4.05 (3H, s), 3.91 (3H, s), 3.90 (3H, s), 1.39 (3H, t, J=6.9Hz), 1.27 (3H, t, J=6.9Hz)

参考例74:

(E) - 8 - (2, 4-ジメトキシステリル) - 1, 3-ジエチルキサンチン (化合物77)

5, 6-ジアミノ-1, 3-ジエチルウラシル2.50g (12.6ミリモル) および2, 4-ジメトキシ桂皮酸2.89g (13.9ミリモル) を用い、参考例70とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をジメチルホルムアミド/エタノールより再結晶することにより、化合物77を0.92g (収率20%) 黄色結晶として得た。

融点: 278.7~279.8°C

元素分析値:  $C_{19}H_{22}N_4O_4$  として

理論値 (%) : C 61.61, H 5.98, N 15.13

実測値 (%) : C 61.65, H 5.95, N 14.74

IR (KBr)  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ) : 1698, 1640, 1509, 1292

NMR ( $DMSO-d_6$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 13.43 (1H, brs), 7.77 (1H, d, J=16.8Hz), 7.54 (1H, d, J=8.4Hz), 6.95 (1H, d, J=16.8Hz), 6.63 (1H, d, J=2.5Hz), 6.60 (1H, dd, J=8.4, 2.5Hz), 4.06 (2H, q, J=6.9Hz), 3.93 (2H, q, J=6.9Hz), 3.89 (3H, s), 3.82 (3H, s), 1.25 (3H, t, J=6.9Hz), 1.13 (3H, t, J=6.9Hz)

参考例75:

(E) - 8 - (2, 4-ジメトキシステリル) - 1, 3-ジエチル-7-メチルキサンチン (化合物78)

化合物Bの代わりに参考例74で得られた化合物77の400mg (1.08ミリモル) を用い、参考例1とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をヘキサン/酢酸エチルより再結晶することにより、化合物78を335mg (収率81%) 黄色針状晶として得た。

融点: 195.9~196.7°C

元素分析値:  $C_{20}H_{24}N_4O_4$  として

理論値 (%) : C 62.49, H 6.29, N 14.57

実測値 (%) : C 62.29, H 6.51, N 14.66

IR (KBr)  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ) : 1693, 1654, 1603, 1294

NMR ( $CDCl_3$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 7.93 (1H, d, J=15.8Hz), 7.48 (1H, d, J=8.3Hz), 6.97 (1H, d, J=15.8Hz), 6.53 (1H, dd, J=8.3, 2.0Hz), 6.49 (1H, d, J=2.0Hz), 4.22 (2H, q, J=6.9Hz), 4.08 (2H, q, J=6.9Hz), 4.02 (3H, s), 3.92 (3H, s), 3.86 (3H, s), 1.38 (3H, t, J=6.9Hz), 1.26 (3H, t, J=6.9Hz)

参考例76:

(E) - 1, 3-ジエチル-8 - (2, 3, 4-トリメトキシステリル) キサンチン (化合物79)

5, 6-ジアミノ-1, 3-ジエチルウラシル2.5g (12.6ミリモル) および2, 3, 4-トリメトキシ桂皮酸2.3g (13.9ミリモル) を用い、参考例70とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をジオキサン/水より再結晶することにより、化合物79を2.85g (収率57%) 白色結晶として得た。

融点: 276.3~277.0°C

元素分析値:  $C_{20}H_{24}N_4O_4$  として

理論値 (%) : C 59.99, H 6.04, N 13.99

実測値 (%) : C 60.26, H 6.24, N 14.28

IR (KBr)  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ) : 1696, 1655, 1500

NMR ( $CDCl_3$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 12.39 (1H, brs), 7.88 (1H, d, J=16.3Hz), 7.30 (1H, d, J=8.4Hz), 7.09 (1H, d, J=16.3Hz), 6.73 (1H, d, J=8.4Hz), 4.26 (2H, q, J=6.9Hz), 4.20 (2H, q, J=6.9Hz), 3.96 (3H, s), 3.92 (3H, s), 3.91 (3H, s), 1.41 (3H, t, J=6.9Hz), 1.29 (3H, t, J=6.9Hz)

参考例77:

(E) - 1, 3-ジエチル-7-メチル-8 - (2, 3, 4-トリメトキシステリル) キサンチン (化合物80)

化合物Bの代わりに参考例76で得られた化合物79の1.5g (3.75ミリモル) を用い、参考例1とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をヘキサン/酢酸エチルより再結晶することにより、化合物80を1.32g (収率85%) 無色針状晶として得た。

融点: 152.9~154.3°C

元素分析値:  $C_{21}H_{26}N_4O_5$  として

理論値 (%) : C 60.86, H 6.32, N 13.52

実測値 (%) : C 61.04, H 6.44, N 13.79

IR (KBr)  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ) : 1695, 1655, 1498, 1289

NMR ( $CDCl_3$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 7.88 (1H, d, J=15.8Hz), 7.28 (1H, d, J=8.9Hz), 7.01 (1H, d, J=15.8Hz), 6.72 (1H, d, J=8.9Hz), 4.22 (2H, q, J=6.9Hz), 4.09 (2H, q, J=6.9Hz), 4.04 (3H, s), 3.97 (3H, s), 3.91 (3H, s), 3.90 (3H, s), 1.38 (3H, t, J=6.9Hz), 1.27 (3H, t, J=6.9Hz)

参考例78:

(E) - 1, 3-ジエチル-8 - (4-メトキシ-2, 3-ジメチルステリル) キサンチン (化合物81)

5,6-ジアミノ-1,3-ジエチルウラシル2.5g (12.6ミリモル) および4-メトキシ-2,3-ジメチル桂皮酸2.9g (13.9ミリモル) を用い、参考例70とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をエタノール/水より再結晶することにより、化合物81を0.80g (収率17%) 白色結晶として得た。

融点: > 280.0°C

元素分析値:  $C_{20}H_{24}N_4O_3$  として

理論値 (%) : C 65.20, H 6.56, N 15.21

実測値 (%) : C 65.24, H 6.61, N 15.29

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $cm^{-1}$ ) : 1697, 1642, 1496, 1270

NMR (DMSO- $d_6$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 13.52 (1H, brs), 7.93 (1H, d, J=15.8Hz), 7.56 (1H, d, J=8.2Hz), 6.89 (1H, d, J=8.2Hz), 6.82 (1H, d, J=15.8Hz), 4.06 (2H, q, J=6.9Hz), 3.94 (2H, q, J=6.9Hz), 3.81 (3H, s), 2.33 (3H, s), 2.13 (3H, s), 1.26 (3H, t, J=6.9Hz), 1.14 (3H, t, J=6.9Hz)

参考例79:

(E) -1,3-ジエチル-8-(4-メトキシ-2,3-ジメチルスチリル)-7-メチルキサンチン (化合物82)

化合物Bの代わりに参考例78で得られた化合物81の500mg (1.36ミリモル) を用い、参考例1とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をヘキサン/酢酸エチルより再結晶することにより、化合物82を493mg (収率95%) 薄黄色針状晶として得た。

融点: 207.7~208.3°C

元素分析値:  $C_{21}H_{26}N_4O_3$  として

理論値 (%) : C 65.95, H 6.85, N 14.65

実測値 (%) : C 66.24, H 6.99, N 14.69

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $cm^{-1}$ ) : 1698, 1651, 1267

NMR (CDCl<sub>3</sub>; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 8.08 (1H, d, J=15.2Hz), 7.46 (1H, d, J=8.9Hz), 6.77 (1H, d, J=8.9Hz), 6.67 (1H, d, J=15.2Hz), 4.22 (2H, q, J=6.9Hz), 4.09 (2H, q, J=6.9Hz), 4.03 (3H, s), 3.86 (3H, s), 2.40 (3H, s), 2.21 (3H, s), 1.39 (3H, t, J=6.9Hz), 1.26 (3H, t, J=6.9Hz)

参考例80:

(E) -1,3-ジエチル-8-(4-メトキシ-2,5-ジメチルスチリル) キサンチン (化合物83)

5,6-ジアミノ-1,3-ジエチルウラシル2.5g (12.6ミリモル) および4-メトキシ-2,5-ジメチル桂皮酸2.9g (13.9ミリモル) を用い、参考例70とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をジオキサン/水より再結晶することにより、化合物83を2.43g (収率52%) 白色結晶として得た。

融点: > 280°C

元素分析値:  $C_{20}H_{24}N_4O_3$  として

理論値 (%) : C 65.20, H 6.56, N 15.21

実測値 (%) : C 64.83, H 6.56, N 15.43

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $cm^{-1}$ ) : 1690, 1646, 1510, 1265

NMR (DMSO- $d_6$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 13.52 (1H, brs), 7.82 (1H, d, J=16.3Hz), 7.54 (1H, s), 6.86 (1H, d, J=16.3Hz), 6.82 (1H, s), 4.06 (2H, q, J=6.9Hz), 3.94 (2H, q, J=6.9Hz), 3.81 (3H, s), 2.41 (3H, s), 2.14 (3H, s), 1.25 (3H, t, J=6.9Hz), 1.14 (3H, t, J=6.9Hz)

参考例81:

(E) -1,3-ジエチル-8-(4-メトキシ-2,5-ジメチルスチリル)-7-メチルキサンチン (化合物84)

化合物Bの代わりに参考例80で得られた化合物83の1.10g (2.98ミリモル) を用い、参考例1とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶を酢酸エチルより再結晶することにより、化合物84を0.76g (収率67%) 黄色針状晶として得た。

融点: 235.4~236.1°C

元素分析値:  $C_{21}H_{26}N_4O_3$  として

理論値 (%) : C 65.95, H 6.85, N 14.65

実測値 (%) : C 65.56, H 6.93, N 14.64

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $cm^{-1}$ ) : 1689, 1657, 1510, 1263

NMR (CDCl<sub>3</sub>; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 7.97 (1H, d, J=15.5Hz), 7.42 (1H, s), 6.71 (1H, d, J=15.5Hz), 6.66 (1H, s), 4.22 (2H, q, J=6.9Hz), 4.09 (2H, q, J=6.9Hz), 4.05 (3H, s), 3.86 (3H, s), 2.48 (3H, s), 2.23 (3H, s), 1.38 (3H, t, J=6.9Hz), 1.26 (3H, t, J=6.9Hz)

参考例82:

(E) -8-(2,4-ジメトキシ-3-メチルスチリル)-1,3-ジエチルキサンチン (化合物85)

5,6-ジアミノ-1,3-ジエチルウラシル2.0g (10.1ミリモル) および2,4-ジメトキシ-3-メチル桂皮酸2.04g (9.19ミリモル) を用い、参考例70とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をジオキサン/水より再結晶することにより、化合物85を1.22g (収率32%) 黄色粉末として得た。

融点: > 275.0°C

元素分析値:  $C_{20}H_{24}N_4O_4$  として

理論値 (%) : C 62.48, H 6.29, N 14.57

実測値 (%) : C 62.28, H 6.42, N 14.22

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $cm^{-1}$ ) : 1696, 1635, 1592, 1499

NMR (DMSO- $d_6$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 7.75 (1H, d, J=16.5Hz), 7.58 (1H, d, J=8.8Hz), 6.99 (1H, d, J=16.5Hz), 6.85 (1H, d, J=8.8Hz), 4.04 (2H, q, J=6.9Hz), 3.95 (2H, q, J=6.9Hz), 3.83 (3H, s), 3.70 (3H, s), 2.09 (3H, s), 1.26 (3H, t, J=6.9Hz), 1.14 (3H, t, J=6.9Hz)

参考例83:

(E) -8-(2,4-ジメトキシ-3-メチルスチリル)-1,3-ジエチル-7-メチルキサンチン (化合物86)

化合物Bの代わりに参考例82で得られた化合物85の700mg (1.82ミリモル) を用い、参考例1とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をシクロヘキサン/トルエン

ンより再結晶することにより、化合物86を610mg (収率84%) 薄黄色針状晶として得た。

融点: 196.1~196.8°C

元素分析値:  $C_{21}H_{26}N_4O_4$  として

理論値 (%) : C 63.30, H 6.57, N 14.06

実測値 (%) : C 63.32, H 6.74, N 14.13

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $cm^{-1}$ ) : 1695, 1649, 1498

NMR (DMSO- $d_6$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 7.81 (1H, d, J=15.8 Hz), 7.78 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.23 (1H, d, J=15.8 Hz), 6.87 (1H, d, J=8.6 Hz), 4.07 (2H, q, J=6.9 Hz), 4.01 (3H, s), 3.92 (2H, q, J=6.9 Hz), 3.85 (3H, s), 3.70 (3H, s), 2.10 (3H, s), 1.27 (3H, t, J=6.9 Hz), 1.13 (3H, t, J=6.9 Hz)

参考例84:

(E) -1,3-ジエチル-8-(3,4-メチレンジオキシシスチリル) キサンチン (化合物87)

5,6-ジアミノ-1,3-ジエチルウラシル2.0g (10.1ミリモル) および3,4-メチレンジオキシ桂皮酸2.33g (12.1ミリモル) を用い、参考例70とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をジメチルスルホキシド/水より再結晶することにより、化合物87を1.34g (収率38%) 黄緑色粉末として得た。

融点: > 275.0°C

元素分析値:  $C_{18}H_{18}N_4O_4$  として

理論値 (%) : C 61.01, H 5.11, N 15.81

実測値 (%) : C 61.16, H 5.03, N 15.80

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $cm^{-1}$ ) : 1685, 1638, 1499

NMR (DMSO- $d_6$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 7.55 (1H, d, J=16.3 Hz), 7.30 (1H, s), 7.08 (1H, d, J=8.9 Hz), 6.96 (1H, d, J=8.9 Hz), 6.90 (1H, d, J=16.3 Hz), 6.07 (2H, s), 4.05 (2H, q, J=6.9 Hz), 3.93 (2H, q, J=6.9 Hz), 1.25 (3H, t, J=6.9 Hz), 1.10 (3H, t, J=6.9 Hz)

参考例85:

(E) -1,3-ジエチル-7-メチル-8-(3,4-メチレンジオキシシスチリル) キサンチン (化合物88)

化合物Bの代わりに参考例84で得られた化合物87の1.35g (3.81ミリモル) を用い、参考例1とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をシクロヘキサン/トルエンより再結晶することにより、化合物88を940mg (収率67%) 黄色針状晶として得た。

融点: 219.4~219.6°C

元素分析値:  $C_{19}H_{20}N_4O_4$  として

理論値 (%) : C 61.94, H 5.47, N 15.20

実測値 (%) : C 62.09, H 5.41, N 15.16

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $cm^{-1}$ ) : 1687, 1657, 1569, 1498, 1443

NMR (CDCl<sub>3</sub>; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 7.70 (1H, d, J=15.5 Hz), 7.10 (1H, d, J=1.6 Hz), 7.06 (1H, dd, J=8.0, 1.6 Hz), 6.84 (1H, d, J=8.0 Hz), 6.73 (1H, d, J=15.5 Hz), 6.02 (2H, s), 4.21 (2H, q, J=6.9 Hz), 4.09 (2H, q, J=6.9 Hz), 4.04 (3H, s), 1.38 (3H, t, J=6.9 Hz), 1.26 (3

H, t, J=6.9 Hz)

参考例86:

(E) -8-[2-(1,4-ベンゾジオキサン-6-イル) ビニル] -1,3-ジエチルキサンチン (化合物89)

5,6-ジアミノ-1,3-ジエチルウラシル2.85g (14.4ミリモル) および3-(1,4-ベンゾジオキサン-6-イル) アクリル酸2.70g (13.1ミリモル) を用い、参考例70とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をジオキサン/水より再結晶することにより、化合物89を2.45g (収率51%) 薄黄色粉末として得た。

融点: > 300°C

元素分析値:  $C_{19}H_{20}N_4O_4$  として

理論値 (%) : C 61.94, H 5.47, N 15.20

実測値 (%) : C 61.97, H 5.62, N 15.07

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $cm^{-1}$ ) : 1682, 1637, 1511, 1310

NMR (DMSO- $d_6$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 7.51 (1H, d, J=16.2 Hz), 7.10~7.03 (2H, m), 6.89 (1H, d, J=7.9 Hz), 6.87 (1H, d, J=16.2 Hz), 4.27 (4H, s), 4.05 (2H, q, J=6.9 Hz), 3.93 (2H, q, J=6.9 Hz), 1.22 (3H, t, J=6.9 Hz), 1.13 (3H, t, J=6.9 Hz)

参考例87:

(E) -8-[2-(1,4-ベンゾジオキサン-6-イル) ビニル] -1,3-ジエチル-7-メチルキサンチン (化合物90)

化合物Bの代わりに参考例86で得られた化合物89の2.00g (5.43ミリモル) を用い、参考例1とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をエタノール/2-プロパノールより再結晶することにより、化合物90を1.58g (収率76%) 黄色針状晶として得た。

融点: 233.1~233.6°C

元素分析値:  $C_{20}H_{22}N_4O_4$  として

理論値 (%) : C 62.81, H 5.79, N 14.65

実測値 (%) : C 62.55, H 5.80, N 14.60

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $cm^{-1}$ ) : 1689, 1654, 1509

NMR (CDCl<sub>3</sub>; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 7.67 (1H, d, J=15.8 Hz), 7.15~7.05 (2H, m), 6.88 (1H, d, J=8.3 Hz), 6.75 (1H, d, J=15.8 Hz), 4.30 (4H, s), 4.21 (2H, q, J=6.9 Hz), 4.08 (2H, q, J=6.9 Hz), 4.03 (3H, s), 1.39 (3H, t, J=6.9 Hz), 1.35 (3H, t, J=6.9 Hz)

参考例88:

(E) -8-(2,3,4-トリメトキシシスチリル) テオフィリン (化合物91)

5,6-ジアミノ-1,3-ジメチルウラシル5.00g (29.4ミリモル) および2,3,4-トリメトキシ桂皮酸7.71g (32.4ミリモル) を用い、参考例70とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶を2-プロパノール/水より再結晶することにより、化合物91を3.78g (収率35%) 黄色粉末として得た。

融点: 264.8~266.1°C

元素分析値:  $C_{18}H_{20}N_4O_5$  として

理論値 (%) : C 58.05, H 5.41, N 15.04

実測値 (%) : C 58.28, H 5.38, N 15.20

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 1697, 1651, 1505, 1297

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 12.78 (1H, s), 7.91 (1H, d,  $J=16.8\text{Hz}$ ), 7.28 (1H, d,  $J=9.4\text{Hz}$ ), 7.13 (1H, d,  $J=16.8\text{Hz}$ ), 6.73 (1H, d,  $J=9.4\text{Hz}$ ), 3.95 (3H, s), 3.92 (3H, s), 3.90 (3H, s), 3.69 (3H, s), 3.54 (3H, s)

参考例89:

(E) - 8 - (2, 3, 4-トリメトキシスチリル) カフェイン (化合物92)

化合物Bの代わりに参考例88で得られた化合物91の2.00g (5.38ミリモル) を用い、参考例1とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をシクロヘキサン/トルエンより再結晶することにより、化合物92を1.68g (収率81%) 薄黄色粉末として得た。

融点: 186.7~187.9°C

元素分析値:  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_5$  として

理論値 (%) : C 59.06, H 5.74, N 14.50

実測値 (%) : C 59.27, H 5.72, N 14.60

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 1694, 1655, 1596, 1544, 1501, 1295

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 7.90 (1H, d,  $J=16.3\text{Hz}$ ), 7.28 (1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.01 (1H, d,  $J=16.3\text{Hz}$ ), 6.72 (1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 4.04 (3H, s), 3.97 (3H, s), 3.91 (3H, s), 3.90 (3H, s), 3.64 (3H, s), 3.42 (3H, s)

参考例90:

(E) - 8 - (4-メトキシ-2, 3-ジメチルスチリル) テオフィリン (化合物93)

5, 6-ジアミノ-1, 3-ジメチルウラシル1.74g (10.2ミリモル) および4-メトキシ-2, 3-ジメチル桂皮酸2.42g (11.8ミリモル) を用い、参考例70とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をアセトニトリルより再結晶することにより、化合物93を750mg (収率22%) 白色粉末として得た。

融点: 275°C

元素分析値:  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_4$  として

理論値 (%) : C 63.51, H 5.92, N 16.46

実測値 (%) : C 63.56, H 5.82, N 16.30

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 1703, 1634, 1593

NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 13.45 (1H, s), 7.93 (1H, d,  $J=16.2\text{Hz}$ ), 7.53 (1H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 6.88 (1H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 6.79 (1H, d,  $J=16.2\text{Hz}$ ), 3.80 (3H, s), 3.75 (3H, s), 3.25 (3H, s), 2.32 (3H, s), 2.12 (3H, s)

参考例91:

(E) - 8 - (4-メトキシ-2, 3-ジメチルスチリル) カフェイン (化合物94)

化合物Bの代わりに参考例90で得られた化合物93の500mg (1.47ミリモル) を用い、参考例1とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をトルエンより再結晶する

ことにより、化合物94を280mg (収率54%) 薄黄色粉末として得た。

融点: 275°C

元素分析値:  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4$  として

理論値 (%) : C 64.39, H 6.25, N 15.80

実測値 (%) : C 64.44, H 6.27, N 16.11

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 1694, 1650, 1544, 1491, 1435

NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 7.96 (1H, d,  $J=15.5\text{Hz}$ ), 7.73 (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.07 (1H, d,  $J=15.5\text{Hz}$ ), 6.90 (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 4.02 (3H, s), 3.82 (3H, s), 3.48 (3H, s), 3.29 (3H, s), 2.32 (3H, s), 2.13 (3H, s)

参考例92:

(E) - 8 - (3, 4-メチレンジオキシスチリル) テオフィリン (化合物95)

5, 6-ジアミノ-1, 3-ジメチルウラシル5.0g (29.4ミリモル) および3, 4-メチレンジオキシ桂皮酸6.78g (35.3ミリモル) を用い、参考例70とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をジメチルホルムアミド/水より再結晶することにより、化合物95を1.20g (収率13%) 薄黄色粉末として得た。

融点: 275°C

元素分析値:  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_4$  として

理論値 (%) : C 58.99, H 4.32, N 17.16

実測値 (%) : C 58.84, H 4.30, N 16.97

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 1692, 1642, 1499

NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 7.57 (1H, d,  $J=16.1\text{Hz}$ ), 7.09 (1H, s), 7.07 (1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 6.92 (1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 6.88 (1H, d,  $J=16.1\text{Hz}$ ), 6.07 (2H, s), 3.47 (3H, s), 3.30 (3H, s)

参考例93:

(E) - 8 - (3, 4-メチレンジオキシスチリル) カフェイン (化合物96)

化合物Bの代わりに参考例92で得られた化合物95の2.32g (7.13ミリモル) を用い、参考例1とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をジオキサンより再結晶することにより、化合物96を1.54g (収率64%) 黄色針状晶として得た。

融点: 300°C

元素分析値:  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_4$  として

理論値 (%) : C 59.99, H 4.73, N 16.46

実測値 (%) : C 59.98, H 4.66, N 16.38

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 1702, 1663, 1545, 1506

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 7.72 (1H, d,  $J=15.3\text{Hz}$ ), 7.10 (1H, d,  $J=1.5\text{Hz}$ ), 7.06 (1H, dd,  $J=7.9, 1.5\text{Hz}$ ), 6.84 (1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 6.73 (1H, d,  $J=15.3\text{Hz}$ ), 6.03 (2H, s), 4.05 (3H, s), 3.63 (3H, s), 3.42 (3H, s)

参考例94:

(E) - 8 - (2, 3-ジメトキシスチリル) テオフィリン (化合物97)

5,6-ジアミノ-1,3-ジメチルウラシル2.50g (14.7ミリモル) および2,3-ジメトキシ桂皮酸3.37g (16.2ミリモル) を用い、参考例70とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をエタノール/水より再結晶することにより、化合物97を1.03g (収率41%) 薄黄色針状晶として得た。

融点: 289.2~290.5℃

元素分析値:  $C_{17}H_{18}N_4O_4$  として

理論値 (%) : C 59.64, H 5.29, N 16.36

実測値 (%) : C 59.42, H 5.12, N 16.65

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $cm^{-1}$ ) : 1700, 1649, 1499, 1476, 1273

NMR (DMSO- $d_6$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 13.60 (1H, brs), 7.84 (1H, d, J=16.8Hz), 7.26 (1H, d, J=6.9Hz), 7.15~7.00 (3H, m), 3.83 (3H, s), 3.79 (3H, s), 3.48 (3H, s), 3.26 (3H, s)

参考例95:

(E)-8-(2,3-ジメトキシスチリル) カフェイン (化合物98)

化合物Bの代わりに参考例94で得られた化合物97の1.10g (3.22ミリモル) を用い、参考例1とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をトルエンより再結晶することにより、化合物98を570mg (収率50%) 黄色針状晶として得た。

融点: 233.6~236.7℃

元素分析値:  $C_{18}H_{20}N_4O_4$  として

理論値 (%) : C 60.66, H 5.65, N 15.72

実測値 (%) : C 60.21, H 5.74, N 16.13

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $cm^{-1}$ ) : 1688, 1645, 1545, 1480

NMR (DMSO- $d_6$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 7.91 (1H, d, J=16.0Hz), 7.52 (1H, dd, J=7.6, 1.7Hz), 7.32 (1H, d, J=16.0Hz), 7.10~7.05 (2H, m), 4.03 (3H, s), 3.84 (3H, s), 3.79 (3H, s), 3.48 (3H, s), 3.24 (3H, s)

参考例96:

(E)-8-(2,4-ジメトキシスチリル) テオフィリン (化合物99)

5,6-ジアミノ-1,3-ジメチルウラシル1.0g (5.88ミリモル) および2,4-ジメトキシ桂皮酸1.35g (6.48ミリモル) を用い、参考例70とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をジメチルホルムアミドより再結晶することにより、化合物99を221mg (収率11%) 薄黄色粒状晶として得た。

融点: > 280℃

元素分析値:  $C_{17}H_{18}N_4O_4$  として

理論値 (%) : C 59.64, H 5.30, N 16.37

実測値 (%) : C 59.51, H 5.34, N 16.58

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $cm^{-1}$ ) : 1705, 1650, 1607, 1505

NMR (DMSO- $d_6$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 13.40 (1H, brs), 7.78 (1H, d, J=16.5Hz), 7.53 (1H, d, J=8.3Hz), 6.93 (1H, d, J=16.5Hz), 6.63 (1H, d, J=2.3Hz), 6.60 (1H, dd, J=8.3, 2.3Hz), 3.89 (3H, s), 3.82 (3H, s), 3.47 (3H,

s), 3.25 (3H, s)

参考例97:

(E)-8-(2,4-ジメトキシスチリル) カフェイン (化合物100)

化合物Bの代わりに参考例96で得られた化合物99の700mg (2.05ミリモル) を用い、参考例1とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をジオキサンより再結晶することにより、化合物100を621mg (収率85%) 黄色針状晶として得た。

融点: 241.5~242.1℃

元素分析値:  $C_{18}H_{20}N_4O_4$  として

理論値 (%) : C 60.67, H 5.65, N 15.72

実測値 (%) : C 60.49, H 5.61, N 15.69

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $cm^{-1}$ ) : 1685, 1650, 1602, 1434

NMR (CDCl<sub>3</sub>; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 7.95 (1H, d, J=15.8Hz), 7.48 (1H, d, J=8.6Hz), 6.98 (1H, d, J=15.8Hz), 6.54 (1H, dd, J=8.6, 2.3Hz), 6.49 (1H, d, J=2.3Hz), 4.03 (3H, s), 3.92 (3H, s), 3.86 (3H, s), 3.64 (3H, s), 3.42 (3H, s)

参考例98:

(E)-8-(4-メトキシ-2,5-ジメチルスチリル) テオフィリン (化合物101)

5,6-ジアミノ-1,3-ジメチルウラシル1.0g (5.88ミリモル) および4-メトキシ-2,5-ジメチル桂皮酸1.33g (6.45ミリモル) を用い、参考例70とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をジメチルホルムアミドより再結晶することにより、化合物101を393mg (収率20%) 薄黄色粒状晶として得た。

融点: > 280℃

元素分析値:  $C_{18}H_{20}N_4O_3$  として

理論値 (%) : C 63.52, H 5.92, N 16.46

実測値 (%) : C 63.59, H 6.10, N 16.23

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $cm^{-1}$ ) : 1703, 1648, 1509, 1260

NMR (DMSO- $d_6$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 13.48 (1H, brs), 7.81 (1H, d, J=16.2Hz), 7.50 (1H, s), 6.82 (1H, d, J=16.2Hz), 6.81 (1H, s), 3.81 (3H, s), 3.46 (3H, s), 3.25 (3H, s), 2.40 (3H, s), 2.14 (3H, s)

参考例99:

(E)-8-(4-メトキシ-2,5-ジメチルスチリル) カフェイン (化合物102)

化合物Bの代わりに参考例98で得られた化合物101の300mg (0.88ミリモル) を用い、参考例1とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をジオキサンより再結晶することにより、化合物102を211mg (収率68%) 黄色針状晶として得た。

融点: > 280℃

MS-EI m/e: 354 ( $M^+$ ), 339 ( $M^+ - CH_3$ )

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $cm^{-1}$ ) : 1692, 1653, 1508

NMR (CDCl<sub>3</sub>; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 8.00 (1H, d, J=15.3Hz), 7.42 (1H, s), 6.72 (1H, d, J=15.3Hz), 6.66 (1H,

s), 4.06 (3H, s), 3.86 (3H, s), 3.64 (3H, s), 3.42 (3H, s), 2.49 (3H, s), 2.23 (3H, s)

#### 参考例100:

(E)-8-(2,4-ジメトキシ-3-メチルスチリル)テオフィリン (化合物103)

5,6-ジアミノ-1,3-ジメチルウラシル1.0g (5.88ミリモル) および2,4-ジメトキシ-3-メチル桂皮酸1.44g (6.45ミリモル) を用い、参考例70とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をジオキサンより再結晶することにより、化合物103を581mg (収率28%) 薄黄色針状晶として得た。

融点: > 280°C

元素分析値:  $C_{18}H_{20}N_4O_4$  として

理論値 (%) : C 60.67, H 5.65, N 15.72

実測値 (%) : C 60.34, H 5.77, N 15.64

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $cm^{-1}$ ) : 1695, 1653, 1499, 1270

NMR (DMSO- $d_6$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 13.52 (1H, brs), 7.75 (1H, d, J=16.2Hz), 7.55 (1H, d, J=8.3Hz), 6.96 (1H, d, J=16.2Hz), 6.84 (1H, d, J=8.3Hz), 3.83 (3H, s), 3.70 (3H, s), 3.47 (3H, s), 3.25 (3H, s), 2.09 (3H, s)

#### 参考例101:

(E)-8-(2,4-ジメトキシ-3-メチルスチリル)カフェイン (化合物104)

化合物Bの代わりに参考例100で得られた化合物103の300mg (0.84ミリモル) を用い、参考例1とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶を塩化メチレン/エーテルより再結晶することにより、化合物104を239mg (収率77%) 白色針状晶として得た。

融点: 252.7~253.5°C

元素分析値:  $C_{19}H_{22}N_4O_4$  として

理論値 (%) : C 61.61, H 5.98, N 15.13

実測値 (%) : C 61.40, H 6.06, N 15.17

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $cm^{-1}$ ) : 1692, 1651, 1505

NMR (CDCl<sub>3</sub>; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 7.92 (1H, d, J=15.8Hz), 7.42 (1H, d, J=8.9Hz), 6.99 (1H, d, J=15.8Hz), 6.70 (1H, d, J=8.9Hz), 4.04 (3H, s), 3.88 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.64 (3H, s), 3.42 (3H, s), 2.19 (3H, s)

#### 参考例102:

(E)-8-(2-クロロ-3,4-ジメトキシスチリル)-1,3-ジエチルキサンチン (化合物105)

5,6-ジアミノ-1,3-ジエチルウラシル2.00g (10.1ミリモル) および2-クロロ-3,4-ジメトキシ桂皮酸2.94g (12.1ミリモル) を用い、参考例70とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶を2-プロパノール/水より再結晶することにより、化合物105を2.19g (収率54%) 薄黄色針状晶として得た。

融点: 278.0~280.9°C

元素分析値:  $C_{19}H_{21}ClN_4O_4$  として

理論値 (%) : C 56.36, H 5.22, N 13.83

実測値 (%) : C 56.13, H 5.21, N 13.67

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $cm^{-1}$ ) : 1705, 1642, 1499

NMR (DMSO- $d_6$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 7.88 (1H, d, J=16.3Hz), 7.64 (1H, d, J=8.9Hz), 7.13 (1H, d, J=8.9Hz), 7.00 (1H, d, J=16.3Hz), 4.06 (2H, q, J=7.1Hz), 3.98~3.88 (2H, m), 3.88 (3H, s), 3.77 (3H, s), 1.26 (3H, t, J=7.1Hz), 1.14 (3H, t, J=6.9Hz)

#### 参考例103:

(E)-8-(2-クロロ-3,4-ジメトキシスチリル)-1,3-ジエチル-7-メチルキサンチン (化合物106)

化合物Bの代わりに参考例102で得られた化合物105の1.80g (4.45ミリモル) を用い、参考例1とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶を2-プロパノール/水より再結晶することにより、化合物106を1.20g (収率64%) 黄色針状晶として得た。

融点: 204.6~205.4°C

元素分析値:  $C_{20}H_{23}ClN_4O_4$  として

理論値 (%) : C 57.34, H 5.53, N 13.37

実測値 (%) : C 57.10, H 5.67, N 13.10

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $cm^{-1}$ ) : 1696, 1657, 1496, 1439, 1292

NMR (DMSO- $d_6$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 7.92 (1H, d, J=15.8Hz), 7.86 (1H, d, J=8.9Hz), 7.29 (1H, d, J=15.8Hz), 7.16 (1H, d, J=8.9Hz), 4.11~4.03 (2H, m), 4.03 (3H, s), 3.96~3.90 (2H, m), 3.90 (3H, s), 3.77 (3H, s), 1.26 (3H, t, J=6.9Hz), 1.13 (3H, t, J=6.9Hz)

#### 参考例104:

(E)-8-(2-クロロ-3,4-ジメトキシスチリル)テオフィリン (化合物107)

2-クロロ-3,4-ジメトキシ桂皮酸3.93g (16.2ミリモル) をピリジン57mlに溶解し、氷冷下、塩化チオニル1.26ml (17.6ミリモル) を加えた。60°Cで1.5時間攪拌後、5,6-ジアミノ-1,3-ジメチルウラシル2.50g (14.7ミリモル) のジクロロメタン (58ml) 溶液を氷冷下滴下した。さらに反応液を室温で40分間攪拌後、析出した結晶を濾取した。得られる粗結晶を2N水酸化ナトリウム水溶液68ml、ジオキサン68mlおよび水34mlの混合溶媒に溶解し、30分間加熱還流した。冷却後、反応液を濃塩酸で中和し、析出した結晶を濾取し、水で洗浄、乾燥した。これをジメチルホルムアミド/水より再結晶することにより、化合物107を1.55g (収率30%) 薄黄色針状晶として得た。

融点: 241.6~242.6°C

元素分析値:  $C_{17}H_{17}ClN_4O_4$  として

理論値 (%) : C 54.18, H 4.54, N 14.86

実測値 (%) : C 54.31, H 4.54, N 14.43

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $cm^{-1}$ ) : 1704, 1653, 1496, 1300

NMR (DMSO- $d_6$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 7.88 (1H, d, J=16.2Hz), 7.62 (1H, d, J=8.9Hz), 7.13 (1H, d, J=8.9Hz), 6.97 (1H, d, J=16.2Hz), 3.88 (3H, s), 3.77 (3H, s),



3.47 (3H, s), 3.25 (3H, s)

参考例105:

(E)-8-(2-クロロ-3,4-ジメトキシステリル) カフェイン (化合物108)

化合物Bの代わりに参考例104で得られた化合物107の1.0g (2.66ミリモル) を用い、参考例1 とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をトルエンより再結晶することにより、化合物108を840mg (収率81%) 黄色粉末として得た。

融点: 284.6~288.0°C

元素分析値:  $C_{18}H_{19}ClN_4O_4$  として

理論値 (%) : C 55.31, H 4.59, N 14.33

実測値 (%) : C 55.40, H 4.83, N 14.09

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $cm^{-1}$ ) : 1688, 1650, 1493, 1290

NMR ( $CDCl_3$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 8.10 (1H, d, J=15.8 Hz), 7.43 (1H, d, J=8.8 Hz), 6.88 (1H, d, J=8.8 Hz), 6.83 (1H, d, J=15.8 Hz), 4.06 (3H, s), 3.93 (3H, s), 3.90 (3H, s), 3.64 (3H, s), 3.42 (3H, s)

参考例106:

(E)-8-(2,5-ジメチルスチリル)-1,3-ジエチルキサンチン (化合物109)

5,6-ジアミノ-1,3-ジエチルウラシル3.00g (15.1ミリモル) および2,5-ジメチル桂皮酸3.20g (18.2ミリモル) を用い、参考例70とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をエタノール/トルエンより再結晶することにより、化合物109を2.56g (収率50%) 白色針状晶として得た。

融点: 281.8~282.5°C

元素分析値:  $C_{19}H_{22}N_4O_2 \cdot 0.5H_2O$  として

理論値 (%) : C 66.46, H 6.97, N 15.50

実測値 (%) : C 66.77, H 6.82, N 15.72

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $cm^{-1}$ ) : 1706, 1639, 1503

NMR ( $DMSO-d_6$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 7.84 (1H, d, J=16.3 Hz), 7.53 (1H, s), 7.13 (1H, d, J=7.4 Hz), 7.06 (1H, d, J=7.4 Hz), 7.00 (1H, d, J=16.3 Hz), 4.06 (2H, q, J=7.1 Hz), 3.94 (2H, q, J=7.1 Hz), 2.37 (3H, s), 2.30 (3H, s), 1.26 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.14 (3H, t, J=7.1 Hz)

参考例107:

(E)-8-(2,5-ジメチルスチリル)-1,3-ジエチル-7-メチルキサンチン (化合物110)

化合物Bの代わりに参考例106で得られた化合物109の2.00g (5.29ミリモル) を用い、参考例1 とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をトルエン/シクロヘキサンより再結晶することにより、化合物110を1.29g (収率62%) 白色針状晶として得た。

融点: 190.3~190.7°C

元素分析値:  $C_{20}H_{24}N_4O_2$  として

理論値 (%) : C 68.16, H 6.86, N 15.89

実測値 (%) : C 68.15, H 7.02, N 15.65

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $cm^{-1}$ ) : 1698, 1657

NMR ( $DMSO-d_6$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 7.86 (1H, d, J=15.8 Hz), 7.71 (1H, s), 7.23 (1H, d, J=15.8 Hz), 7.15 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.09 (1H, d, J=7.9 Hz), 4.11~4.04 (2H, m), 4.04 (3H, s), 3.92 (2H, q, J=6.9 Hz), 2.37 (3H, s), 2.32 (3H, s), 1.26 (3H, t, J=6.9 Hz), 1.13 (3H, t, J=6.9 Hz)

参考例108:

(E)-8-(3,4-ジフルオロスチリル)-1,3-ジエチルキサンチン (化合物111)

5,6-ジアミノ-1,3-ジエチルウラシル2.50g (12.6ミリモル) および3,4-ジフルオロ桂皮酸2.79g (15.2ミリモル) を用い、参考例70とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をジオキサン/水より再結晶することにより、化合物111を2.12g (収率49%) 灰色板状晶として得た。

融点: > 300°C

元素分析値:  $C_{17}H_{16}F_2N_4O_2$  として

理論値 (%) : C 58.95, H 4.65, N 16.17

実測値 (%) : C 59.25, H 4.59, N 16.42

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $cm^{-1}$ ) : 1688, 1640, 1519

NMR ( $DMSO-d_6$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 7.78 (1H, dd, J=11.4, 7.1 Hz), 7.60 (1H, d, J=16.3 Hz), 7.50~7.45 (2H, m), 7.07 (1H, d, J=16.3 Hz), 4.06 (2H, q, J=7.0 Hz), 3.94 (2H, q, J=7.1 Hz), 1.26 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.14 (3H, t, J=7.1 Hz)

参考例109:

(E)-8-(3,4-ジフルオロスチリル)-1,3-ジエチル-7-メチルキサンチン (化合物112)

化合物Bの代わりに参考例108で得られた化合物111の1.70g (4.91ミリモル) を用い、参考例1 とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をトルエン/シクロヘキサンより再結晶することにより、化合物112を1.29g (収率73%) 黄色針状晶として得た。

融点: 208.5~210.8°C

元素分析値:  $C_{18}H_{18}F_2N_4O_2$  として

理論値 (%) : C 59.99, H 5.03, N 15.54

実測値 (%) : C 60.09, H 5.04, N 15.19

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $cm^{-1}$ ) : 1688, 1652, 1545, 1520, 1441

NMR ( $DMSO-d_6$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 8.02 (1H, ddd, J=12.4, 7.7, 2.0 Hz), 7.65~7.60 (1H, m), 7.61 (1H, d, J=15.8 Hz), 7.54~7.43 (1H, m), 7.40 (1H, d, J=15.8 Hz), 4.08~4.04 (2H, m), 4.04 (3H, s), 3.92 (2H, q, J=6.9 Hz), 1.26 (3H, t, J=6.9 Hz), 1.13 (3H, t, J=6.9 Hz)

参考例110:

(E)-8-(3-ブロモ-4-メトキシステリル)-1,3-ジエチルキサンチン (化合物113)

5,6-ジアミノ-1,3-ジエチルウラシル2.00g (10.1ミリモル) および3-ブロモ-4-メトキシ桂皮酸2.72g (10.6ミリモル) を用い、参考例70とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をジオキサンより再結晶する

ことにより、化合物113を726mg (収率17%) 薄茶色針状晶として得た。

融点: > 280℃

元素分析値:  $C_{18}H_{19}BrN_4O_3$  として

理論値 (%) : C 51.57, H 4.57, N 13.36

実測値 (%) : C 51.33, H 4.56, N 13.17

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 1694, 1648, 1506, 1281, 1260

NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 13.52 (1H, brs), 7.87 (1H, d, J=2.0Hz), 7.63 (1H, dd, J=8.4, 2.0Hz), 7.56 (1H, d, J=16.3Hz), 7.16 (1H, d, J=8.4Hz), 6.95 (1H, d, J=16.3Hz), 4.06 (2H, q, J=6.9Hz), 3.93 (2H, q, J=6.9Hz), 3.89 (3H, s), 1.26 (3H, t, J=6.9Hz), 1.14 (3H, t, J=6.9Hz)

参考例111:

(E)-8-(3-ブロモ-4-メトキシステリル)-1,3-ジエチル-7-メチルキサンチン (化合物114)

化合物Bの代わりに参考例110で得られた化合物113の400mg (0.95ミリモル) を用い、参考例1とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をジオキサン/水より再結晶することにより、化合物114を332mg (収率80%) 薄黄色針状晶として得た。

融点: 219.1~223.7℃

元素分析値:  $C_{19}H_{21}BrN_4O_3$  として

理論値 (%) : C 52.67, H 4.88, N 12.93

実測値 (%) : C 52.79, H 4.97, N 12.70

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 1686, 1651, 1541, 1501, 1435

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 7.83 (1H, d, J=2.0Hz), 7.69 (1H, d, J=15.8Hz), 7.48 (1H, dd, J=8.4, 2.0Hz), 6.92 (1H, d, J=8.4Hz), 6.78 (1H, d, J=15.8Hz), 4.21 (2H, q, J=6.9Hz), 4.09 (2H, q, J=6.9Hz), 4.06 (3H, s), 3.95 (3H, s), 1.38 (3H, t, J=6.9Hz), 1.26 (3H, t, J=6.9Hz)

参考例112:

(E)-8-(3-ブロモ-4-メトキシステリル) テオフィリン (化合物115)

5,6-ジアミノ-1,3-ジメチルウラシル2.00g (11.8ミリモル) および3-ブロモ-4-メトキシ桂皮酸3.32g (12.9ミリモル) を用い、参考例70とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をジメチルホルムアミドより再結晶することにより、化合物115を2.00g (収率43%) 薄黄色粉末として得た。

融点: > 280℃

元素分析値:  $C_{18}H_{15}BrN_4O_3$  として

理論値 (%) : C 49.12, H 3.86, N 14.32

実測値 (%) : C 49.16, H 3.80, N 14.06

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 1691, 1644, 1598, 1499, 1257

NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 13.41 (1H, brs), 7.84 (1H, d, J=2.0Hz), 7.61 (1H, dd, J=8.4, 2.0Hz), 7.56 (1H, d, J=16.3Hz), 7.15 (1H, d, J=8.4Hz), 6.92 (1H, d, J=16.3Hz), 3.89 (3H, s), 3.47 (3H, s), 3.26 (3

H, s)

参考例113:

(E)-8-(3-ブロモ-4-メトキシステリル) カフェイン (化合物116)

化合物Bの代わりに参考例112で得られた化合物115の1.00g (2.56ミリモル) を用い、参考例1とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をジオキサンより再結晶することにより、化合物116を877mg (収率85%) 黄色粉末として得た。

融点: 283.3~283.4℃

元素分析値:  $C_{17}H_{17}BrN_4O_3$  として

理論値 (%) : C 50.39, H 4.23, N 13.83

実測値 (%) : C 50.04, H 4.00, N 13.49

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 1693, 1654, 1500

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 7.82 (1H, d, J=2.0Hz), 7.70 (1H, d, J=15.8Hz), 7.47 (1H, dd, J=8.4, 2.0Hz), 6.92 (1H, d, J=8.4Hz), 6.78 (1H, d, J=15.8Hz), 4.07 (3H, s), 3.95 (3H, s), 3.62 (3H, s), 3.42 (3H, s)

参考例114:

(E)-8-(2-ブロモ-4,5-ジメトキシステリル)-1,3-ジエチルキサンチン (化合物117)

5,6-ジアミノ-1,3-ジエチルウラシル3.00g (15.1ミリモル) および2-ブロモ-4,5-ジメトキシ桂皮酸4.78g (17.2ミリモル) を用い、参考例70とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をジオキサンより再結晶することにより、化合物117を3.34g (収率49%) 薄黄色針状晶として得た。

融点: > 285℃

元素分析値:  $C_{19}H_{21}BrN_4O_4$  として

理論値 (%) : C 50.79, H 4.71, N 12.47

実測値 (%) : C 50.49, H 4.64, N 12.36

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 1693, 1621, 1509, 1260

NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 13.65 (1H, brs), 7.81 (1H, d, J=16.3Hz), 7.37 (1H, s), 7.20 (1H, s), 7.06 (1H, d, J=16.3Hz), 4.07 (2H, q, J=6.9Hz), 3.95 (2H, q, J=6.9Hz), 3.86 (3H, s), 3.82 (3H, s), 1.27 (3H, t, J=6.9Hz), 1.15 (3H, t, J=6.9Hz)

参考例115:

(E)-8-(2-ブロモ-4,5-ジメトキシステリル)-1,3-ジエチル-7-メチルキサンチン (化合物118)

化合物Bの代わりに参考例114で得られた化合物117の1.50g (3.34ミリモル) を用い、参考例1とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をヘキサン/酢酸エチルより再結晶することにより、化合物118を1.43g (収率92%) 黄色針状晶として得た。

融点: 234.2~234.9℃

元素分析値:  $C_{20}H_{23}BrN_4O_4$  として

理論値 (%) : C 51.85, H 5.00, N 12.09

実測値 (%) : C 51.96, H 4.95, N 11.90

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 1688, 1648, 1504, 1307, 1261

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 8.01 (1H, d, J=15.8Hz), 7.11 (1H, s), 7.09 (1H, s), 6.76 (1H, d, J=15.8Hz), 4.22 (2H, q, J=6.9Hz), 4.09 (2H, q, J=6.9Hz), 4.08 (3H, s), 3.95 (3H, s), 3.92 (3H, s), 1.39 (3H, t, J=6.9Hz), 1.27 (3H, t, J=6.9Hz)

参考例116:

(E) - 8 - (4,5-ジメトキシ-2-ニトロスチリル) - 1,3-ジエチルキサンチン (化合物119)

5,6-ジアミノ-1,3-ジエチルウラシル1.50g (7.57ミリモル) および4,5-ジメトキシ-2-ニトロ桂皮酸2.11g (8.33ミリモル) を用い、参考例70とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をジオキサンより再結晶することにより、化合物119を1.22g (収率39%) オレンジ色針状晶として得た。

融点: 283.6°C ~ 284.2°C

元素分析値:  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_6$  として

理論値 (%) : C 54.94, H 5.09, N 16.86

実測値 (%) : C 54.90, H 5.07, N 16.88

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 1692, 1641, 1520

NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 7.99 (1H, d, J=16.3Hz), 7.61 (1H, s), 7.38 (1H, s), 7.15 (1H, d, J=16.3Hz), 4.06 (2H, q, J=6.9Hz), 3.98 (3H, s), 3.95 (2H, q, J=6.9Hz), 3.89 (3H, s), 1.26 (3H, t, J=6.9Hz), 1.15 (3H, t, J=6.9Hz)

参考例117:

(E) - 8 - (4,5-ジメトキシ-2-ニトロスチリル) - 1,3-ジエチル-7-メチルキサンチン (化合物120)

化合物Bの代わりに参考例116で得られた化合物119の822mg (1.98ミリモル) を用い、参考例1とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶を酢酸エチルより再結晶することにより、化合物120を762mg (収率90%) オレンジ色針状晶として得た。

融点: 246.3°C ~ 246.8°C

元素分析値:  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_6$  として

理論値 (%) : C 55.94, H 5.40, N 16.31

実測値 (%) : C 55.98, H 5.42, N 16.43

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 1692, 1657, 1519, 1273

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 8.27 (1H, d, J=15.8Hz), 7.66 (1H, s), 7.03 (1H, s), 6.77 (1H, d, J=15.8Hz), 4.21 (2H, q, J=6.9Hz), 4.10 (3H, s), 4.09 (2H, q, J=6.9Hz), 4.05 (3H, s), 4.00 (3H, s), 1.37 (3H, t, J=6.9Hz), 1.27 (3H, t, J=6.9Hz)

参考例118:

(E) - 1,3-ジエチル-8- (3-メトキシ-2-ニトロスチリル) キサンチン (化合物121)

5,6-ジアミノ-1,3-ジエチルウラシル2.50g (12.6ミリモル) および3-メトキシ-2-ニトロ桂皮酸3.10

g (13.9ミリモル) を用い、参考例70とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をジオキサン/水より再結晶することにより、化合物121を2.28g (収率47%) オレンジ色針状晶として得た。

融点: ) 285°C

元素分析値:  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_5$  として

理論値 (%) : C 56.10, H 4.97, N 18.17

実測値 (%) : C 56.37, H 4.88, N 17.85

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 1695, 1640, 1533

NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 13.88 (1H, brs), 7.60 ~ 7.56 (2H, m), 7.39 (1H, d, J=16.3Hz), 7.32 (1H, d, J=6.9, 3.0Hz), 7.21 (1H, d, J=16.3Hz), 4.05 (2H, q, J=6.9Hz), 3.94 (2H, q, J=6.9Hz), 3.91 (3H, s), 1.25 (3H, t, J=6.9Hz), 1.14 (3H, t, J=6.9Hz)

参考例119:

(E) - 1,3-ジエチル-8- (3-メトキシ-2-ニトロスチリル) - 7-メチルキサンチン (化合物122)

化合物Bの代わりに参考例118で得られた化合物121の688mg (1.79ミリモル) を用い、参考例1とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶を酢酸エチルより再結晶することにより、化合物122を623mg (収率87%) 黄色針状晶として得た。

融点: 258.4°C ~ 259.9°C

元素分析値:  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_5$  として

理論値 (%) : C 57.14, H 5.30, N 17.53

実測値 (%) : C 57.26, H 5.34, N 17.26

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 1697, 1546, 1530

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 7.62 (1H, d, J=15.3Hz), 7.46 (1H, dd, J=8.4, 7.9Hz), 7.30 (1H, d, J=7.9Hz), 7.05 (1H, d, J=8.4Hz), 6.95 (1H, d, J=15.3Hz), 4.19 (2H, q, J=6.9Hz), 4.08 (2H, q, J=6.9Hz), 4.05 (3H, s), 3.94 (3H, s), 1.36 (3H, t, J=6.9Hz), 1.26 (3H, t, J=6.9Hz)

参考例120:

(E) - 8 - (4-エトキシスチリル) - 1,3-ジエチルキサンチン (化合物123)

5,6-ジアミノ-1,3-ジエチルウラシル3.00g (15.1ミリモル) および4-エトキシ桂皮酸3.20g (16.7ミリモル) を用い、参考例70とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をジオキサンより再結晶することにより、化合物123を2.97g (収率55%) 薄黄色針状晶として得た。

融点: 296.7°C ~ 298.6°C

元素分析値:  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_3$  として

理論値 (%) : C 64.39, H 6.25, N 15.81

実測値 (%) : C 64.54, H 6.52, N 15.80

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 1695, 1647, 1516, 1250

NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 13.36 (1H, brs), 7.59 (1H, d, J=16.2Hz), 7.55 (2H, d, J=8.6Hz), 6.96 (2H, d, J=8.6Hz), 6.88 (1H, d, J=16.2Hz), 4.11 ~ 4.04

(4H, m), 3.94 (2H, q, J=6.9Hz), 1.34 (3H, t, J=6.9Hz), 1.26 (3H, t, J=6.9Hz), 1.14 (3H, t, J=6.9Hz)

参考例121:

(E)-8-(4-エトキシチリル)-1,3-ジエチル-7-メチルキサンチン(化合物124)

化合物Bの代わりに参考例120で得られた化合物123の1.60g(4.52ミリモル)を用い、参考例1とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶を酢酸エチルより再結晶することにより、化合物124を1.47g(収率88%)薄緑色針状晶として得た。

融点:185.3~185.7°C

元素分析値: $C_{20}H_{24}N_4O_3$ として

理論値(%) :C 65.20, H 6.56, N 15.21

実測値(%) :C 65.28, H 6.85, N 15.18

IR (KBr)  $\nu_{max}$  (cm<sup>-1</sup>) :1693, 1666, 1515, 1248

NMR (CDCl<sub>3</sub>;270MHz)  $\delta$  (ppm) :7.74 (1H, d, J=15.8Hz), 7.52 (2H, d, J=8.6Hz), 6.92 (2H, d, J=8.6Hz), 6.77 (1H, d, J=15.8Hz), 4.21 (2H, q, J=6.9Hz), 4.12~4.01 (4H, m), 4.04 (3H, s), 1.44 (3H, t, J=6.9Hz), 1.38 (3H, t, J=7.6Hz), 1.26 (3H, t, J=6.9Hz)

参考例122:

(E)-1,3-ジエチル-8-(4-プロポキシチリル)キサンチン(化合物125)

5,6-ジアミノ-1,3-ジエチルウラシル3.00g(15.1ミリモル)および4-プロポキシ桂皮酸3.43g(16.6ミリモル)を用い、参考例70とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をジオキサン/水より再結晶することにより、化合物125を3.02g(収率54%)薄黄色針状晶として得た。

融点: > 270°C

元素分析値: $C_{20}H_{24}N_4O_3$ として

理論値(%) :C 65.20, H 6.56, N 15.21

実測値(%) :C 64.91, H 6.79, N 15.14

IR (KBr)  $\nu_{max}$  (cm<sup>-1</sup>) :1695, 1656, 1515, 1250

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>;270MHz)  $\delta$  (ppm) :13.38 (1H, brs), 7.59 (1H, d, J=16.5Hz), 7.55 (2H, d, J=8.6Hz), 6.97 (2H, d, J=8.6Hz), 6.87 (1H, d, J=16.5Hz), 4.07 (2H, q, J=7.3Hz), 4.00~3.90 (4H, m), 1.81~1.67 (2H, m), 1.26 (3H, t, J=6.9Hz), 1.14 (3H, t, J=6.9Hz), 0.98 (3H, t, J=7.3Hz)

参考例123:

(E)-1,3-ジエチル-7-メチル-8-(4-プロポキシチリル)キサンチン(化合物126)

化合物Bの代わりに参考例122で得られた化合物125の1.70g(4.61ミリモル)を用い、参考例1とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をヘキサン/酢酸エチルより再結晶することにより、化合物126を1.37g(収率78%)薄黄色針状晶として得た。

融点:155.7~156.5°C

元素分析値: $C_{21}H_{26}N_4O_3$ として

理論値(%) :C 65.92, H 6.85, N 14.65

実測値(%) :C 65.72, H 7.05, N 14.59

IR (KBr)  $\nu_{max}$  (cm<sup>-1</sup>) :1696, 1665, 1513, 1246

NMR (CDCl<sub>3</sub>;270MHz)  $\delta$  (ppm) :7.74 (1H, d, J=15.8Hz), 7.52 (2H, d, J=8.6Hz), 6.92 (2H, d, J=8.6Hz), 6.77 (1H, d, J=15.8Hz), 4.21 (2H, q, J=6.9Hz), 4.09 (2H, q, J=6.9Hz), 4.04 (3H, s), 3.97 (2H, t, J=6.6Hz), 1.90~1.77 (2H, m)

参考例124:

(E)-1,3-ジエチル-8-(3-フルオロスチリル)キサンチン(化合物127)

5,6-ジアミノ-1,3-ジエチルウラシル3.00g(15.1ミリモル)および3-フルオロ桂皮酸2.77g(16.7ミリモル)を用い、参考例70とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をジオキサン/水より再結晶することにより、化合物127を1.96g(収率40%)薄黄色粉末として得た。

融点: > 270°C

元素分析値: $C_{17}H_{17}FN_4O_2$ として

理論値(%) :C 62.19, H 5.22, N 17.06

実測値(%) :C 61.90, H 5.21, N 17.15

IR (KBr)  $\nu_{max}$  (cm<sup>-1</sup>) :1692, 1622, 1501

NMR (CF<sub>3</sub>COOD;270MHz)  $\delta$  (ppm) :11.6 (1H, brs), 8.05 (1H, d, J=16.5Hz), 7.56~7.46 (2H, m), 7.38 (1H, d, J=9.2Hz), 7.29~7.22 (1H, m), 7.19 (1H, d, J=16.5Hz), 4.43~4.03 (4H, m), 1.52 (3H, t, J=7.3Hz), 1.41 (3H, t, J=6.9Hz)

参考例125:

(E)-1,3-ジエチル-8-(3-フルオロスチリル)-7-メチルキサンチン(化合物128)

化合物Bの代わりに参考例124で得られた化合物127の1.80g(5.49ミリモル)を用い、参考例1とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をトルエン/シクロヘキサンより再結晶することにより、化合物128を1.04g(収率55%)白色針状晶として得た。

融点:178.2~179.4°C

元素分析値: $C_{18}H_{19}FN_4O_2 \cdot 0.25H_2O$ として

理論値(%) :C 62.33, H 5.67, N 16.15

実測値(%) :C 62.19, H 5.63, N 16.26

IR (KBr)  $\nu_{max}$  (cm<sup>-1</sup>) :1694, 1650

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>;270MHz)  $\delta$  (ppm) :7.75 (1H, dd, J=10.1, 2.0Hz), 7.66 (1H, d, J=15.8Hz), 7.63~7.60 (1H, m), 7.50~7.42 (1H, m), 7.44 (1H, d, J=15.8Hz), 7.19 (1H, dt, 2.0, 8.3Hz), 4.10~4.05 (2H, m), 4.05 (3H, s), 3.92 (2H, q, J=7.0Hz), 1.26 (3H, t, 7.1Hz), 1.13 (3H, t, J=7.0Hz)

参考例126:

(E)-8-(3,5-ジメトキシチリル)-1,3-ジエチルキサンチン(化合物129)

5,6-ジアミノ-1,3-ジエチルウラシル3.00g(15.1

ミリモル) および3,5-ジメトキシ桂皮酸3.48g (16.7ミリモル) を用い、参考例70とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をエタノール/水より再結晶することにより、化合物129を2.74g (収率49%) 白色粉末として得た。

融点: > 270°C

元素分析値:  $C_{19}H_{22}N_4O_4 \cdot 0.5H_2O$  として

理論値 (%) : C 60.15, H 6.11, N 14.77

実測値 (%) : C 60.41, H 6.15, N 15.02

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $cm^{-1}$ ) : 1686, 1638, 1587

NMR (DMSO- $d_6$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 7.57 (1H, d, J=16.5 Hz), 7.07 (1H, d, J=16.5 Hz), 6.79 (2H, d, J=2.0 Hz), 6.50 (1H, t, J=2.0 Hz), 4.06 (2H, q, J=7.0 Hz), 3.94 (2H, q, J=6.9 Hz), 3.79 (6H, s), 1.26 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.14 (3H, t, J=6.9 Hz)

参考例127:

(E)-8-(3,5-ジメトキシスチリル)-1,3-ジエチル-7-メチルキサンチン (化合物130)

化合物Bの代わりに参考例126で得られた化合物129の3.00g (8.11ミリモル) を用い、参考例1とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をトルエン/シクロヘキサンより再結晶することにより、化合物130を2.28g (収率73%) 黄色針状晶として得た。

融点: 184.2~185.3°C

元素分析値:  $C_{20}N_2H_{24}O_4$  として

理論値 (%) : C 62.49, H 6.29, N 14.57

実測値 (%) : C 62.66, H 6.48, N 14.65

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $cm^{-1}$ ) : 1690, 1659, 1595

NMR (DMSO- $d_6$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 7.60 (1H, d, J=15.7 Hz), 7.35 (1H, d, J=15.7 Hz), 6.98 (2H, d, J=2.2 Hz), 6.51 (1H, t, J=2.2 Hz), 4.11~4.01 (2H, m), 4.05 (3H, s), 3.92 (2H, q, J=7.0 Hz), 3.80 (6H, s), 1.26 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.13 (3H, t, J=7.0 Hz)

参考例128:

(E)-8-(3-クロロスチリル)-1,3-ジエチルキサンチン (化合物131)

5,6-ジアミノ-1,3-ジエチルウラシル3.50g (17.7ミリモル) および3-クロロ桂皮酸3.55g (19.4ミリモル) を用い、参考例70とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をジオキサン/水より再結晶することにより、化合物131を2.57g (収率42%) 白色板状晶として得た。

融点: > 280°C

元素分析値:  $C_{17}H_{17}ClN_4O_2$  として

理論値 (%) : C 59.22, H 4.97, N 16.25

実測値 (%) : C 59.12, H 5.01, N 16.30

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $cm^{-1}$ ) : 1689, 1640, 1490

NMR ( $CF_3COOD$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 8.35 (1H, d, J=16.4 Hz), 8.01 (1H, s), 7.52~7.36 (3H, m), 7.14 (1H, d, J=16.4 Hz), 4.37~4.23 (4H, m), 1.45 (3H, t, J=6.8 Hz),

1.34 (3H, t, J=6.9 Hz)

参考例129:

(E)-8-(3-クロロスチリル)-1,3-ジエチル-7-メチルキサンチン (化合物132)

化合物Bの代わりに参考例128で得られた化合物131の3.00g (8.72ミリモル) を用い、参考例1とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をエタノール/水より再結晶することにより、化合物132を1.41g (収率45%) 薄黄色粉末として得た。

融点: 134.0~134.4°C

元素分析値:  $C_{18}H_{19}ClN_4O_2 \cdot H_2O$  として

理論値 (%) : C 57.37, H 5.62, N 14.87

実測値 (%) : C 57.67, H 5.51, N 14.92

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $cm^{-1}$ ) : 1688, 1656, 1545

NMR (DMSO- $d_6$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 7.98 (1H, s), 7.72 (1H, t, J=2.0 Hz), 7.63 (1H, d, J=15.8 Hz), 7.49~7.39 (3H, m), 4.11~4.03 (2H, m), 4.05 (3H, s), 3.92 (2H, q, J=6.9 Hz), 1.26 (3H, t, J=6.9 Hz), 1.13 (3H, t, J=6.9 Hz)

参考例130:

(E)-1,3-ジエチル-8-( $\alpha$ -メチルスチリル)キサンチン (化合物133)

5,6-ジアミノ-1,3-ジエチルウラシル2.00g (10.1ミリモル) および $\alpha$ -メチル桂皮酸1.80g (11.1ミリモル) を用い、参考例70とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をエタノール/水より再結晶することにより、化合物133を1.63g (収率50%) 白色針状晶として得た。

融点: 250.8~252.0°C

元素分析値:  $C_{18}H_{20}N_4O_2$  として

理論値 (%) : C 66.65, H 6.21, N 17.27

実測値 (%) : C 66.62, H 6.30, N 17.31

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $cm^{-1}$ ) : 1696, 1657, 1493

NMR (DMSO- $d_6$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 13.44 (1H, brs), 7.61 (1H, d, J=1.3 Hz), 7.49~7.30 (6H, m), 4.07 (2H, q, J=7.0 Hz), 3.95 (2H, q, J=6.9 Hz), 2.31 (3H, d, J=1.3 Hz), 1.26 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.14 (3H, t, J=6.9 Hz)

参考例131:

(E)-1,3-ジエチル-7-メチル-8-( $\alpha$ -メチルスチリル)キサンチン (化合物134)

化合物Bの代わりに参考例130で得られた化合物133の1.00g (3.09ミリモル) を用い、参考例1とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をエタノール/2-プロパノールより再結晶することにより、化合物134を800mg (収率77%) 白色針状晶として得た。

融点: 137.2~139.3°C

元素分析値:  $C_{19}H_{22}N_4O_2$  として

理論値 (%) : C 67.44, H 6.55, N 16.56

実測値 (%) : C 67.01, H 6.73, N 16.62

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $cm^{-1}$ ) : 1699, 1654, 1537

NMR (DMSO- $d_6$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 7.52~7.32 (5H, m), 7.00 (1H, d, J=1.3Hz), 4.04 (2H, q, J=7.2Hz), 4.00 (3H, s), 3.94 (2H, q, J=6.9Hz), 2.29 (3H, d, J=1.3Hz), 1.24 (3H, t, J=7.2Hz), 1.13 (3H, t, J=6.9Hz)

参考例132:

(E) -1,3-ジエチル-8-(4-トリフルオロメチルスチリル)キサンチン (化合物135)

5,6-ジアミノ-1,3-ジエチルウラシル2.20g (11.2ミリモル) および4-トリフルオロメチル桂皮酸2.66g (12.3ミリモル) を用い、参考例70とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をジオキサン/水より再結晶することにより、化合物135を2.09g (収率49%) 白色粉末として得た。

融点: > 280°C

元素分析値:  $C_{18}H_{17}F_3N_4O_2$  として

理論値 (%) : C 57.14, H 4.53, N 14.81

実測値 (%) : C 57.25, H 4.51, N 14.82

IR (KBr)  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ) : 1696, 1654, 1637, 1324

NMR (DMSO- $d_6$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 7.86 (2H, d, J=8.1Hz), 7.76 (2H, d, J=8.1Hz), 7.70 (1H, d, J=16.5Hz), 7.20 (1H, d, J=16.5Hz), 4.07 (2H, q, J=7.1Hz), 3.94 (2H, q, J=7.0Hz), 1.26 (3H, t, J=7.1Hz), 1.14 (3H, t, J=7.0Hz)

参考例133:

(E) -1,3-ジエチル-7-メチル-8-(4-トリフルオロメチルスチリル)キサンチン (化合物136)

化合物Bの代わりに参考例132で得られた化合物135の1.30g (3.44ミリモル) を用い、参考例1とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をトルエン/シクロヘキサンより再結晶することにより、化合物136を990mg (収率73%) 黄色針状晶として得た。

融点: 207.8~209.0°C

元素分析値:  $C_{19}H_{19}F_3N_4O_2$  として

理論値 (%) : C 58.16, H 4.88, N 14.28

実測値 (%) : C 58.22, H 4.84, N 14.32

IR (KBr)  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ) : 1700, 1667, 1325

NMR (DMSO- $d_6$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 8.03 (2H, d, J=8.3Hz), 7.76 (2H, d, J=8.3Hz), 7.73 (1H, d, J=15.8Hz), 7.53 (1H, d, J=15.8Hz), 4.11~4.03 (2H, m), 4.09 (3H, s), 3.92 (2H, q, J=7.0Hz), 1.27 (3H, t, J=6.9Hz), 1.13 (3H, t, J=7.0Hz)

参考例134:

(E) -1,3-ジエチル-8-( $\alpha$ -フルオロスチリル)キサンチン (化合物137)

5,6-ジアミノ-1,3-ジエチルウラシル1.08g (5.47ミリモル) および $\alpha$ -フルオロ桂皮酸1.00g (6.02ミリモル) を用い、参考例70とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をジオキサン/水より再結晶することにより、化合物137を1.04g (収率58%) 白色板状晶として得た。

融点: > 280°C

元素分析値:  $C_{17}H_{17}FN_4O_2$  として

理論値 (%) : C 62.19, H 5.22, N 17.06

実測値 (%) : C 62.28, H 5.22, N 17.07

IR (KBr)  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ) : 1695, 1644, 1506

NMR (DMSO- $d_6$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 7.68 (2H, d, J=6.9Hz), 7.47~7.35 (3H, m), 6.93 (1H, d, J=36.3Hz), 4.06 (2H, q, J=6.9Hz), 3.94 (2H, q, J=7.0Hz), 1.26 (3H, t, J=6.9Hz), 1.14 (3H, t, J=7.0Hz)

参考例135:

(E) -1,3-ジエチル-8-( $\alpha$ -フルオロスチリル)-7-メチルキサンチン (化合物138)

化合物Bの代わりに参考例134で得られた化合物137の800mg (2.44ミリモル) を用い、参考例1とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をトルエン/シクロヘキサンより再結晶することにより、化合物138を550mg (収率66%) 白色粉末として得た。

融点: 153.5~155.5°C

元素分析値:  $C_{18}H_{19}FN_4O_2$  として

理論値 (%) : C 63.15, H 5.59, N 16.36

実測値 (%) : C 63.25, H 5.66, N 16.44

IR (KBr)  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ) : 1696, 1662, 1539

NMR (CDCl<sub>3</sub>; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 7.68~7.65 (2H, m), 7.47~7.31 (3H, m), 6.89 (1H, d, J=39.3Hz), 4.13~4.05 (2H, m), 4.21 (3H, s), 4.09 (2H, q, J=7.1Hz), 1.37 (3H, t, J=7.1Hz), 1.27 (3H, t, J=7.1Hz)

参考例136:

(E) -1,3-ジエチル-8-(3-メトキシスチリル)キサンチン (化合物139)

5,6-ジアミノ-1,3-ジエチルウラシル2.50g (12.6ミリモル) および3-メトキシ桂皮酸2.48g (13.9ミリモル) を用い、参考例70とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をジメチルホルムアミド/水より再結晶することにより、化合物139を2.10g (収率49%) 白色粉末として得た。

融点: 270.6~272.5°C

元素分析値:  $C_{18}H_{20}N_4O_3$  として

理論値 (%) : C 63.52, H 5.92, N 16.46

実測値 (%) : C 63.20, H 6.01, N 16.34

IR (KBr)  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ) : 1686, 1634, 1500

NMR (DMSO- $d_6$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 7.61 (1H, d, J=16.4Hz), 7.34 (1H, t, J=7.9Hz), 7.20~7.18 (2H, m), 7.07 (1H, d, J=16.4Hz), 6.92 (1H, d, J=8.6Hz), 4.06 (2H, q, J=7.0Hz), 3.94 (2H, q, J=6.8Hz), 1.26 (3H, t, J=7.0Hz), 1.14 (3H, t, J=6.8Hz)

参考例137:

(E) -1,3-ジエチル-8-(3-メトキシスチリル)-7-メチルキサンチン (化合物140)

化合物Bの代わりに参考例136で得られた化合物139の1.70g (5.00ミリモル) を用い、参考例1とほぼ同様の

操作を行った。得られる粗結晶をトルエン/シクロヘキサンより再結晶することにより、化合物140を1.10g (収率62%) 薄黄色針状晶として得た。

融点: 153.4~154.8°C

元素分析値:  $C_{19}H_{22}N_4O_3$  として

理論値 (%) : C 64.39, H 6.26, N 15.81

実測値 (%) : C 64.34, H 6.38, N 15.82

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $cm^{-1}$ ) : 1692, 1656, 1541

NMR (DMSO- $d_6$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 7.64 (1H, d, J=15.8 Hz), 7.40~7.30 (4H, m), 6.97~6.92 (1H, m), 4.31~4.05 (2H, m), 4.05 (3H, s), 3.92 (2H, q, J=7.0Hz), 1.26 (3H, t, J=7.1Hz), 1.13 (3H, t, J=7.0Hz)

参考例138:

(E)-8-(4-プロモスチリル)-1,3-ジエチルキサンチン (化合物141)

5,6-ジアミノ-1,3-ジエチルウラシル2.20g (11.1ミリモル) および4-プロモ桂皮酸2.78g (12.2ミリモル) を用い、参考例70とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をテトラヒドロフラン/水より再結晶することにより、化合物141を930mg (収率22%) 黄色柱状晶として得た。

融点: > 270°C

元素分析値:  $C_{17}H_{17}BrN_4O_2$  として

理論値 (%) : C 52.46, H 4.40, N 14.39

実測値 (%) : C 52.41, H 4.28, N 14.43

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $cm^{-1}$ ) : 1686, 1619, 1496

NMR (DMSO- $d_6$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 7.63~7.18 (4H, m), 7.60 (1H, d, J=16.2Hz), 7.07 (1H, d, J=16.2Hz), 4.06 (2H, q, J=6.9Hz), 3.94 (2H, q, J=6.8Hz), 1.26 (3H, t, J=6.9Hz), 1.14 (3H, t, J=6.8Hz)

参考例139:

(E)-8-(4-プロモスチリル)-1,3-ジエチル-7-メチルキサンチン (化合物142)

化合物Bの代わりに参考例138で得られた化合物141の1.80g (4.63ミリモル) を用い、参考例1とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をトルエン/エタノールより再結晶することにより、化合物142を660mg (収率35%) 薄黄色針状晶として得た。

融点: 198.5~198.9°C

元素分析値:  $C_{18}H_{19}BrN_4O_2 \cdot 0.25H_2O$  として

理論値 (%) : C 53.02, H 4.82, N 13.74

実測値 (%) : C 53.09, H 4.62, N 13.79

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $cm^{-1}$ ) : 1691, 1662, 1543

NMR (DMSO- $d_6$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 7.78 (2H, d, J=7.6Hz), 7.67~7.61 (3H, m), 7.41 (1H, d, J=16.2Hz), 4.11~4.04 (2H, m), 4.04 (3H, s), 3.92 (2H, q, J=6.7Hz), 1.26 (3H, t, J=6.8Hz), 1.13 (3H, t, J=6.7Hz)

参考例140:

(E)-1,3-ジエチル-8-(3-トリフルオロメトキシスチリル)キサンチン (化合物143)

5,6-ジアミノ-1,3-ジエチルウラシル1.00g (5.05ミリモル) および3-トリフルオロメトキシ桂皮酸1.29g (5.56ミリモル) を用い、参考例70とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をジオキサン/水より再結晶することにより、化合物143を1.19g (収率60%) 白色針状晶として得た。

融点: 266.4~267.3°C

元素分析値:  $C_{18}H_{17}F_3N_4O_3$  として

理論値 (%) : C 54.83, H 4.34, N 14.21

実測値 (%) : C 54.79, H 4.22, N 14.20

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $cm^{-1}$ ) : 1697, 1658, 1262

NMR (DMSO- $d_6$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 13.57 (1H, brs), 7.67 (1H, d, J=16.5Hz), 7.66 (1H, d, J=7.9Hz), 7.63 (1H, s), 7.55 (1H, t, J=7.9Hz), 7.34 (1H, d, J=7.9Hz), 7.14 (1H, d, J=16.5Hz), 4.07 (2H, q, J=6.9Hz), 3.94 (2H, q, J=6.9Hz), 1.27 (3H, t, J=6.9Hz), 1.14 (3H, t, J=6.9Hz)

参考例141:

(E)-1,3-ジエチル-7-メチル-8-(3-トリフルオロメトキシスチリル)キサンチン (化合物144)

化合物Bの代わりに参考例140で得られた化合物143の700mg (1.78ミリモル) を用い、参考例1とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶を酢酸エチルより再結晶することにより、化合物144を329mg (収率45%) 白色針状晶として得た。

融点: 178.7~179.3°C

元素分析値:  $C_{19}H_{19}F_3N_4O_3$  として

理論値 (%) : C 55.88, H 4.69, N 13.72

実測値 (%) : C 56.27, H 4.68, N 13.67

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $cm^{-1}$ ) : 1694, 1660, 1265, 1213

NMR (CDCl<sub>3</sub>; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 7.77 (1H, d, J=15.8Hz), 7.53~7.20 (4H, m), 6.93 (1H, d, J=15.8Hz), 4.21 (2H, q, J=6.9Hz), 4.09 (2H, q, J=6.9Hz), 4.08 (3H, s), 1.38 (3H, t, J=6.9Hz), 1.27 (3H, t, J=6.9Hz)

参考例142:

(E)-1,3-ジエチル-8-(4-メトキシメトキシスチリル)キサンチン (化合物145)

5,6-ジアミノ-1,3-ジエチルウラシル4.00g (20.2ミリモル) および4-メトキシメトキシ桂皮酸4.62g (2.2ミリモル) を用い、参考例70とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をジオキサン/水より再結晶することにより、化合物145を4.80g (収率64%) 薄黄色針状晶として得た。

融点: 270.2~271.4°C

元素分析値:  $C_{19}H_{22}N_4O_4$  として

理論値 (%) : C 61.61, H 5.98, N 15.13

実測値 (%) : C 61.97, H 5.98, N 15.05

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $cm^{-1}$ ) : 1695, 1641, 1510, 1238

NMR (DMSO- $d_6$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 13.40 (1H, brs), 7.60 (1H, d, J=16.5Hz), 7.57 (2H, d, J=8.6Hz), 7.06 (2

H, d, J=8.6Hz), 6.90 (1H, d, J=16.5Hz), 5.23 (2H, s), 4.07 (2H, q, J=6.9Hz), 3.94 (2H, q, J=6.9Hz), 3.39 (3H, s), 1.26 (3H, t, J=6.9Hz), 1.14 (3H, t, J=6.9Hz)

参考例143:

(E) -1,3-ジエチル-8-(4-メトキシメトキシステリル)-7-メチルキサンチン (化合物146)

化合物Bの代わりに参考例142で得られた化合物145の3.50g (9.45ミリモル)を用い、参考例1とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をヘキサン/酢酸エチルより再結晶することにより、化合物146を3.39g (収率93%) 薄黄色板状晶として得た。

融点:163.9~164.7°C

元素分析値:  $C_{20}H_{24}N_4O_4$  として

理論値 (%) : C 62.49, H 6.29, N 14.57

実測値 (%) : C 62.21, H 6.27, N 14.58

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $cm^{-1}$ ) : 1688, 1651, 1510, 1238

NMR ( $CDCl_3$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 7.75 (1H, d, J=15.8Hz), 7.53 (2H, d, J=8.6Hz), 7.07 (2H, d, J=8.6Hz), 6.79 (1H, d, J=15.8Hz), 5.21 (2H, s), 4.21 (2H, q, J=6.9Hz), 4.09 (2H, q, J=6.9Hz), 4.05 (3H, s), 3.50 (3H, s), 1.38 (3H, t, J=6.9Hz), 1.26 (3H, t, J=6.9Hz), 1.05 (3H, t, J=7.3Hz)

参考例144:

(E) -8-(4-ブトキシステリル)-1,3-ジエチルキサンチン (化合物147)

5,6-ジアミノ-1,3-ジエチルウラシル3.00g (15.1ミリモル) および4-ブトキシ桂皮酸3.67g (16.7ミリモル)を用い、参考例70とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をジオキサン/水より再結晶することにより、化合物147を3.04g (収率53%) 薄黄色針状晶として得た。

融点:257.9~261.3°C

元素分析値:  $C_{21}H_{26}N_4O_3$  として

理論値 (%) : C 65.95, H 6.85, N 14.65

実測値 (%) : C 65.90, H 7.21, N 14.60

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $cm^{-1}$ ) : 1695, 1645, 1515, 1248

NMR ( $DMSO-d_6$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 13.32 (1H, brs), 7.59 (1H, d, J=16.5Hz), 7.55 (2H, d, J=8.9Hz), 6.97 (2H, d, J=8.9Hz), 6.87 (1H, d, J=16.5Hz), 4.10~3.90 (6H, m), 1.76~1.66 (2H, m), 1.51~1.40 (2H, m), 1.26 (3H, t, J=6.9Hz), 1.14 (3H, t, J=6.9Hz), 0.94 (3H, t, J=7.3Hz)

参考例145:

(E) -8-(4-ブトキシステリル)-1,3-ジエチル-7-メチルキサンチン (化合物148)

化合物Bの代わりに参考例144で得られた化合物147の1.50g (3.92ミリモル)を用い、参考例1とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をヘキサン/酢酸エチルより再結晶することにより、化合物148を982mg (収率63

%) 薄黄色針状晶として得た。

融点:123.4~123.6°C

元素分析値:  $C_{22}H_{26}N_4O_3$  として

理論値 (%) : C 66.65, H 7.11, N 14.13

実測値 (%) : C 66.81, H 7.31, N 14.01

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $cm^{-1}$ ) : 1693, 1665, 1513, 1251

NMR ( $CDCl_3$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 7.74 (1H, d, J=15.8Hz), 7.52 (2H, d, J=8.9Hz), 6.92 (2H, d, J=8.9Hz), 6.76 (1H, d, J=15.8Hz), 4.21 (2H, q, J=6.9Hz), 4.09 (2H, q, J=6.9Hz), 4.04 (3H, s), 4.02 (2H, q, J=6.6Hz), 1.84~1.74 (2H, m), 1.58~1.44 (2H, m), 1.38 (3H, t, J=6.9Hz), 1.26 (3H, t, J=6.9Hz), 0.99 (3H, t, J=7.3Hz)

参考例146:

(E) -1,3-ジエチル-8-(4-フルオロステリル)キサンチン (化合物149)

5,6-ジアミノ-1,3-ジエチルウラシル2.50g (12.6ミリモル) および4-フルオロ桂皮酸2.31g (13.9ミリモル)を用い、参考例70とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をテトラヒドロフラン/水より再結晶することにより、化合物149を2.00g (収率51%) 無色柱状晶として得た。

融点: > 270°C

元素分析値:  $C_{17}H_{17}FN_4O_2$  として

理論値 (%) : C 62.19, H 5.22, N 17.06

実測値 (%) : C 62.02, H 5.12, N 17.02

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $cm^{-1}$ ) : 1689, 1560, 1508

NMR ( $DMSO-d_6$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 8.06 (1H, d, J=16.3Hz), 7.72 (2H, dd, J=8.6, 5.2Hz), 7.21 (2H, t, J=8.6Hz), 7.10 (1H, d, J=16.3Hz), 4.43~4.30 (4H, m), 1.53 (3H, t, J=7.2Hz), 1.41 (3H, t, J=7.2Hz)

参考例147:

(E) -1,3-ジエチル-8-(4-フルオロステリル)-7-メチルキサンチン (化合物150)

化合物Bの代わりに参考例146で得られた化合物149の1.80g (5.18ミリモル)を用い、参考例1とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をトルエン/シクロヘキサンより再結晶することにより、化合物150を510mg (収率29%) 白色針状晶として得た。

融点:182.0~182.5°C

元素分析値:  $C_{18}H_{19}FN_4O_2$  として

理論値 (%) : C 63.15, H 5.59, N 16.36

実測値 (%) : C 63.18, H 5.61, N 16.40

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $cm^{-1}$ ) : 1687, 1654, 1514

NMR ( $DMSO-d_6$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 7.88 (2H, dd, J=8.1, 5.8Hz), 7.67 (1H, d, J=15.8Hz), 7.41~7.24 (3H, m), 4.11~4.03 (2H, m), 4.03 (3H, s), 3.92 (2H, q, J=6.8Hz), 1.26 (3H, t, J=6.9Hz), 1.13 (3H, t, J=6.8Hz)

参考例148:



(E) -1,3-ジエチル-8-(4-メチルスチル)キサンチン (化合物151)

5,6-ジアミノ-1,3-ジエチルウラシル3.00g (15.1ミリモル) および4-メチル桂皮酸2.70g (16.7ミリモル) を用い、参考例70とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をジオキサンより再結晶することにより、化合物151を2.64g (収率54%) 薄黄色針状晶として得た。

融点: > 280°C

元素分析値:  $C_{18}H_{20}N_4O_2$  として

理論値 (%) : C 66.65, H 6.21, N 17.27

実測値 (%) : C 66.53, H 6.27, N 17.14

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $cm^{-1}$ ) : 1692, 1644, 1518, 1490

NMR (DMSO- $d_6$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 13.53 (1H, brs), 7.62 (1H, d, J=16.5Hz), 7.52 (2H, d, J=7.9Hz), 7.24 (2H, d, J=7.9Hz), 6.98 (1H, d, J=16.5Hz), 4.07 (2H, q, J=6.9Hz), 3.94 (2H, q, J=6.9Hz), 2.33 (3H, s), 1.26 (3H, t, J=6.9Hz), 1.14 (3H, t, J=6.9Hz)

参考例149:

(E) -1,3-ジエチル-7-メチル-8-(4-メチルスチル)キサンチン (化合物152)

化合物Bの代わりに参考例148で得られた化合物151の1.50g (4.62ミリモル) を用い、参考例1とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をジオキサン/水より再結晶することにより、化合物152を1.39g (収率89%) 黄色針状晶として得た。

融点: 170.8~171.5°C

元素分析値:  $C_{19}H_{22}N_4O_2$  として

理論値 (%) : C 67.44, H 6.55, N 16.56

実測値 (%) : C 67.58, H 6.65, N 16.68

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $cm^{-1}$ ) : 1687, 1650, 1542, 1516

NMR (CDCl<sub>3</sub>; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 7.77 (1H, d, J=15.8Hz), 7.48 (2H, d, J=8.3Hz), 7.21 (2H, d, J=8.3Hz), 6.87 (1H, d, J=15.8Hz), 4.22 (2H, q, J=6.9Hz), 4.09 (2H, q, J=6.9Hz), 4.05 (3H, s), 2.39 (3H, s), 1.38 (3H, t, J=6.9Hz), 1.26 (3H, t, J=6.9Hz)

参考例150:

(E) -8-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)スチル]-1,3-ジエチルキサンチン (化合物153)

5,6-ジアミノ-1,3-ジエチルウラシル3.00g (15.1ミリモル) および3,5-ビス(トリフルオロメチル)桂皮酸4.73g (16.7ミリモル) を用い、参考例70とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をジオキサンより再結晶することにより、化合物153を4.09g (収率61%) 薄黄色針状晶として得た。

融点: > 280°C

元素分析値:  $C_{19}H_{16}F_6N_4O_2$  として

理論値 (%) : C 51.13, H 3.61, N 12.55

実測値 (%) : C 50.96, H 3.40, N 12.52

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $cm^{-1}$ ) : 1694, 1649, 1495, 1287

NMR (DMSO- $d_6$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 13.75 (1H, brs), 8.

35 (2H, s), 8.05 (1H, s), 7.80 (1H, d, J=16.5Hz), 7.40 (1H, d, J=16.5Hz), 4.08 (2H, q, J=6.9Hz), 3.94 (2H, q, J=6.9Hz), 1.27 (3H, t, J=6.9Hz), 1.14 (3H, t, J=6.9Hz)

参考例151:

(E) -8-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)スチル]-1,3-ジエチル-7-メチルキサンチン (化合物154)

化合物Bの代わりに参考例150で得られた化合物153の2.00g (4.68ミリモル) を用い、参考例1とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をジオキサン/水より再結晶することにより、化合物154を1.43g (収率69%) 薄緑色針状晶として得た。

融点: 204.9~205.1°C

MS-EI m/e: 460 ( $M^+$ )

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $cm^{-1}$ ) : 1699, 1653, 1546, 1282

NMR (CDCl<sub>3</sub>; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 7.70 (1H, d, J=15.5Hz), 7.09 (2H, dd, J=8.3, 2.0Hz), 6.91 (1H, d, J=15.5Hz), 6.81 (1H, dt, J=8.6, 2.0Hz), 4.21 (2H, q, J=6.9Hz), 4.09 (2H, q, J=6.9Hz), 4.08 (3H, s), 1.38 (3H, t, J=6.9Hz), 1.27 (3H, t, J=6.9Hz)

参考例152:

(E) -8-(3,5-ジフルオロスチル)-1,3-ジエチルキサンチン (化合物155)

5,6-ジアミノ-1,3-ジエチルウラシル3.00g (15.1ミリモル) および3,5-ジフルオロ桂皮酸3.06g (16.6ミリモル) を用い、参考例70とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をジオキサン/水より再結晶することにより、化合物155を3.30g (収率63%) 薄黄色板状晶として得た。

融点: > 280°C

元素分析値:  $C_{17}H_{16}F_2N_4O_2$  として

理論値 (%) : C 58.96, H 4.65, N 16.18

実測値 (%) : C 58.82, H 4.65, N 16.07

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $cm^{-1}$ ) : 1686, 1634, 1589, 1489

NMR (DMSO- $d_6$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 13.66 (1H, brs), 7.60 (1H, d, J=16.5Hz), 7.36 (2H, dd, J=8.6, 2.0Hz), 7.20 (1H, dt, J=9.2, 2.0Hz), 7.16 (1H, d, J=16.5Hz), 4.07 (2H, q, J=6.9Hz), 3.94 (2H, q, J=6.9Hz), 1.26 (3H, t, J=6.9Hz), 1.14 (3H, t, J=6.9Hz)

参考例153:

(E) -8-(3,5-ジフルオロスチル)-1,3-ジエチル-7-メチルキサンチン (化合物156)

化合物Bの代わりに参考例152で得られた化合物155の2.00g (5.78ミリモル) を用い、参考例1とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をヘキサン/酢酸エチルより再結晶することにより、化合物156を1.80g (収率87%) 薄黄色針状晶として得た。

融点: 177.0~178.6°C

MS-EI m/e: 360 ( $M^+$ )

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 1683, 1619, 1593, 1543  
NMR ( $\text{CDCl}_3$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 7.70 (1H, d,  $J=15.5\text{Hz}$ ), 7.09 (2H, dd,  $J=8.3, 2.0\text{Hz}$ ), 6.91 (1H, d,  $J=15.5\text{Hz}$ ), 6.81 (1H, dt,  $J=8.6, 2.0\text{Hz}$ ), 4.21 (2H, q,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 4.09 (2H, q,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 4.08 (3H, s), 1.38 (3H, t,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 1.27 (3H, t,  $J=6.9\text{Hz}$ )

参考例154:

(E) -1,3-ジエチル-8-(2-メトキシステリル) キサンチン (化合物157)

5,6-ジアミノ-1,3-ジエチルウラシル2.5g (12.6ミリモル) および2-メトキシ桂皮酸2.48g (13.9ミリモル) を用い、参考例70とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をテトラヒドロフラン/水より再結晶することにより、化合物157を990mg (収率24%) 黄色粒状晶として得た。

融点:  $> 270^\circ\text{C}$

元素分析値:  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_3$  として

理論値 (%) : C 63.52, H 5.92, N 16.46

実測値 (%) : C 63.28, H 5.86, N 16.43

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 1694, 1640, 1501

NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 7.85 (1H, d,  $J=16.8\text{Hz}$ ), 7.62 (1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7.34 (1H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7.11~6.98 (3H, m), 4.07 (2H, q,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 3.97~3.89 (2H, m), 3.89 (3H, s), 1.26 (3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 1.14 (3H, t,  $J=6.9\text{Hz}$ )

参考例155:

(E) -1,3-ジエチル-8-(2-メトキシステリル)-7-メチルキサンチン (化合物158)

化合物Bの代わりに参考例154で得られた化合物157の1.5g (4.41ミリモル) を用い、参考例1とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をエタノール/水より再結晶することにより、化合物158を800mg (収率51%) 黄色針状晶として得た。

融点: 189.6~190.0 $^\circ\text{C}$

元素分析値:  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_3$  として

理論値 (%) : C 64.39, H 6.26, N 15.81

実測値 (%) : C 64.18, H 6.25, N 15.77

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 1697, 1649

NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 7.94 (1H, d,  $J=15.8\text{Hz}$ ), 7.88 (1H, dd,  $J=7.9, 1.5\text{Hz}$ ), 7.41~7.34 (1H, m), 7.31 (1H, d,  $J=15.8\text{Hz}$ ), 7.10 (1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.02 (1H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 4.11~4.02 (2H, m), 4.02 (3H, s), 3.96~3.90 (2H, m), 3.90 (3H, s), 1.29 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 1.13 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ )

参考例156:

(E) -1,3-ジエチル-8-(3-ニトロステリル) キサンチン (化合物159)

5,6-ジアミノ-1,3-ジエチルウラシル2.5g (12.6ミリモル) および3-ニトロ桂皮酸2.68g (13.9ミリモル) を用い、参考例70とほぼ同様の操作を行った。得ら

れる粗結晶をジオキサン/水より再結晶することにより、化合物159を2.01g (収率30%) 黄色粉末として得た。

融点:  $> 270^\circ\text{C}$

元素分析値:  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_4 \cdot 0.25\text{C}_4\text{H}_8\text{O}_2$  として

理論値 (%) : C 57.29, H 5.07, N 18.56

実測値 (%) : C 57.38, H 5.06, N 18.63

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 1688, 1640, 1530

NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 8.42 (1H, d,  $J=1.7\text{Hz}$ ), 8.18 (1H, dd,  $J=8.3, 1.7\text{Hz}$ ), 8.12 (1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.75 (1H, d,  $J=16.5\text{Hz}$ ), 7.71 (1H, t,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.24 (1H, d,  $J=16.5\text{Hz}$ ), 4.08 (2H, q,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 3.94 (2H, q,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 1.27 (3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 1.14 (3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ )

参考例157:

(E) -1,3-ジエチル-7-メチル-8-(3-ニトロステリル) キサンチン (化合物160)

化合物Bの代わりに参考例156で得られた化合物159の700mg (1.97ミリモル) を用い、参考例1とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をアセトニトリルより再結晶することにより、化合物160を340mg (収率47%) 黄色粉末として得た。

融点: 250.5~251.7 $^\circ\text{C}$

元素分析値:  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_4$  として

理論値 (%) : C 58.53, H 5.18, N 18.96

実測値 (%) : C 58.47, H 5.13, N 18.89

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 1699, 1666, 1524

NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 8.72 (1H, s), 8.25 (1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 8.19 (1H, d,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 7.79 (1H, d,  $J=15.8\text{Hz}$ ), 7.72 (1H, t,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.63 (1H, d,  $J=15.8\text{Hz}$ ), 4.12~4.05 (2H, m), 4.08 (3H, s), 3.93 (2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 1.27 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 1.13 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ )

参考例158:

(E) -8-(3-ブロモステリル)-1,3-ジエチルキサンチン (化合物161)

5,6-ジアミノ-1,3-ジエチルウラシル2.0g (10.1ミリモル) および3-ブロモ桂皮酸2.52g (11.1ミリモル) を用い、参考例70とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をテトラヒドロフラン/水より再結晶することにより、化合物161を2.01g (収率37%) 薄緑色板状晶として得た。

融点:  $> 270^\circ\text{C}$

元素分析値:  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{BrN}_4\text{O}_2$  として

理論値 (%) : C 52.46, H 4.40, N 14.39

実測値 (%) : C 52.54, H 4.44, N 14.37

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 1683, 1636, 1492

NMR ( $\text{CF}_3\text{COOD}$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 7.99 (1H, d,  $J=16.6\text{Hz}$ ), 7.84 (1H, s), 7.70 (1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.62 (1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.40 (1H, t,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.19 (1H, d,  $J=16.6\text{Hz}$ )

6Hz), 4.40~4.30 (4H, m), 1.53 (3H, t, J=7.2Hz), 1.41 (3H, t, J=7.2Hz)

参考例159:

(E)-8-(3-ブロモステチル)-1,3-ジエチル-7-メチルキサンチン (化合物162)

化合物Bの代わりに参考例158で得られた化合物161の2.5g (6.43ミリモル) を用い、参考例1とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をトルエン/シクロヘキサンより再結晶することにより、化合物162を600mg (収率69%) 黄色粉末として得た。

融点: 187.3~188.2°C

元素分析値:  $C_{18}H_{19}BrN_4O_2$  として

理論値 (%) : C 53.61, H 4.75, N 13.89

実測値 (%) : C 53.83, H 4.63, N 13.70

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $cm^{-1}$ ) : 1694, 1654

NMR (DMSO- $d_6$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 8.13 (1H, s), 7.76 (1H, d, J=7.6Hz), 7.63 (1H, d, J=15.8Hz), 7.54 (1H, d, J=8.9Hz), 7.46 (1H, d, J=15.8Hz), 7.37 (1H, t, J=8Hz), 4.11~4.03 (2H, m), 4.05 (3H, s), 3.92 (2H, q, J=6.9Hz), 1.26 (3H, t, J=6.9Hz), 1.13 (3H, t, J=6.9Hz)

参考例160:

(E)-1,3-ジエチル-8-(3-トリフルオロメチルスチル) キサンチン (化合物163)

5,6-ジアミノ-1,3-ジエチルウラシル2.50g (12.6ミリモル) および3-トリフルオロメチル桂皮酸3.0g (13.9ミリモル) を用い、参考例70とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をアセトニトリル/水より再結晶することにより、化合物163を2.07g (収率44%) 白色針状晶として得た。

融点: > 270°C

元素分析値:  $C_{18}H_{17}F_3N_4O_2$  として

理論値 (%) : C 57.14, H 4.53, N 14.81

実測値 (%) : C 57.15, H 4.47, N 14.65

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $cm^{-1}$ ) : 1691, 1641, 1495, 1334

NMR (DMSO- $d_6$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 13.65 (1H, brs), 7.99~7.95 (2H, m), 7.76~7.63 (3H, m), 7.21 (1H, d, J=16.1Hz), 4.07 (2H, q, J=6.9Hz), 3.94 (2H, q, J=6.7Hz), 1.27 (3H, t, J=6.9Hz), 1.14 (3H, t, J=6.7Hz)

参考例161:

(E)-1,3-ジエチル-7-メチル-8-(3-トリフルオロメチルスチル) キサンチン (化合物164)

化合物Bの代わりに参考例160で得られた化合物163の1.70g (4.50ミリモル) を用い、参考例1とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をトルエン/シクロヘキサンより再結晶することにより、化合物164を1.14g (収率65%) 薄黄色粉末として得た。

融点: 214.8~215.3°C

元素分析値:  $C_{19}H_{19}F_3N_4O_2$  として

理論値 (%) : C 58.16, H 4.88, N 14.28

実測値 (%) : C 58.13, H 4.90, N 14.22

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $cm^{-1}$ ) : 1697, 1664

NMR (DMSO- $d_6$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 8.26 (1H, s), 8.09 (1H, d, J=7.4Hz), 7.75 (1H, d, J=15.8Hz), 7.69~7.62 (2H, m), 7.56 (1H, d, J=15.8Hz), 4.12~4.00 (2H, m), 4.07 (3H, s), 3.92 (2H, q, J=6.9Hz), 1.27 (3H, t, J=6.9Hz), 1.13 (3H, t, J=6.9Hz)

参考例162:

(E)-8-(2-ブロモ-4,5-メチレンジオキシステチル) -1,3-ジエチルキサンチン (化合物165)

5,6-ジアミノ-1,3-ジエチルウラシル2.50g (12.6ミリモル) および2-ブロモ-4,5-メチレンジオキシ桂皮酸3.77g (13.9ミリモル) を用い、参考例70とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をジメチルスルホキシド/水より再結晶することにより、化合物165を2.01g (収率38%) 黄色粉末として得た。

融点: > 270°C

元素分析値:  $C_{18}H_{19}BrN_4O_4 \cdot 0.25H_2O$  として

理論値 (%) : C 49.39, H 4.03, N 12.80

実測値 (%) : C 49.42, H 3.75, N 12.67

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $cm^{-1}$ ) : 1691, 1651, 1497

NMR (DMSO- $d_6$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 7.78 (1H, d, J=8.2Hz), 7.48 (1H, s), 7.30 (1H, s), 6.97 (1H, d, J=8.2Hz), 6.13 (2H, s), 4.05 (2H, q, J=6.9Hz), 3.93 (2H, q, J=6.9Hz), 1.24 (3H, t, J=6.9Hz), 1.13 (3H, t, J=6.9Hz)

参考例163:

(E)-8-(2-ブロモ-4,5-メチレンジオキシステチル) -1,3-ジエチル-7-メチルキサンチン (化合物166)

化合物Bの代わりに参考例162で得られた化合物165の2.20g (5.08ミリモル) を用い、参考例1とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をトルエン/シクロヘキサンより再結晶することにより、化合物166を1.17g (収率52%) 薄黄色粉末として得た。

融点: 255.1~256.0°C

元素分析値:  $C_{19}H_{19}BrN_4O_4$  として

理論値 (%) : C 51.02, H 4.28, N 12.53

実測値 (%) : C 50.94, H 4.15, N 12.39

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $cm^{-1}$ ) : 1693, 1651

NMR (DMSO- $d_6$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 7.87 (1H, d, J=15.8Hz), 7.77 (1H, s), 7.30 (1H, d, J=15.8Hz), 7.32 (1H, s), 6.15 (2H, s), 4.10~4.03 (2H, m), 4.03 (3H, s), 3.92 (2H, q, J=6.8Hz), 1.26 (3H, t, J=7.2Hz), 1.13 (3H, t, J=6.8Hz)

参考例164:

(E)-1,3-ジエチル-8-(2-フルオロステチル) キサンチン (化合物167)

5,6-ジアミノ-1,3-ジエチルウラシル2.70g (13.6ミリモル) および2-フルオロ桂皮酸2.49g (15.0ミリ

メル)を用い、参考例70とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をジオキサン/水より再結晶することにより、化合物167を1.81g (収率41%) 白色粉末として得た。

融点: ) 270°C

元素分析値:  $C_{17}H_{17}FN_4O_2$ として

理論値 (%) : C 62.19, H 5.22, N 17.06

実測値 (%) : C 62.31, H 5.23, N 17.09

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $cm^{-1}$ ) : 1687, 1650, 1557, 1498, 1451

NMR (DMSO- $d_6$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 7.81 (1H, t, J=7.9Hz), 7.72 (1H, d, J=16.3Hz), 7.42~7.25 (3H, m), 7.15 (1H, d, J=16.3Hz), 4.07 (2H, q, J=6.9Hz), 3.94 (2H, q, J=6.9Hz), 1.26 (3H, t, J=6.9Hz), 1.14 (3H, t, J=6.9Hz)

参考例165:

(E) -1,3-ジエチル-8-(2-フルオロスチル)-7-メチルキサンチン (化合物168)

化合物Bの代わりに参考例164で得られた化合物167の1.30g (3.96ミリモル)を用い、参考例1とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をトルエン/シクロヘキサンより再結晶することにより、化合物168を440mg (収率32%) 白色針状晶として得た。

融点: 184.1~184.6°C

元素分析値:  $C_{18}H_{19}FN_4O_2$ として

理論値 (%) : C 63.15, H 5.59, N 16.36

実測値 (%) : C 63.01, H 5.61, N 16.27

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $cm^{-1}$ ) : 1697, 1668, 1541

NMR (DMSO- $d_6$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 8.04 (1H, t, J=8.4Hz), 7.77 (1H, d, J=15.8Hz), 7.47~7.43 (1H, m), 7.45 (1H, d, J=15.8Hz), 7.35~7.27 (2H, m), 4.11~4.04 (2H, m), 4.04 (3H, s), 3.92 (2H, q, J=7.0Hz), 1.26 (3H, t, J=6.9Hz), 1.13 (3H, t, J=7.0Hz)

参考例166:

(E) -8-[4-(N,N-ジメチルアミノ)スチル]-1,3-ジエチルキサンチン (化合物169)

5,6-ジアミノ-1,3-ジエチルウラシル3.00g (15.1ミリモル) および4-(N,N-ジメチルアミノ)桂皮酸3.30g (17.3ミリモル)を用い、参考例70とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をジオキサンより再結晶することにより、化合物169を2.78g (収率52%) 黄色針状晶として得た。

融点: ) 300°C

元素分析値:  $C_{19}H_{23}N_5O_2$ として

理論値 (%) : C 64.57, H 6.56, N 19.82

実測値 (%) : C 64.78, H 6.73, N 19.94

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $cm^{-1}$ ) : 1691, 1650, 1606, 1530

NMR (DMSO- $d_6$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 13.20 (1H, brs), 7.54 (1H, d, J=16.2Hz), 7.44 (2H, d, J=8.6Hz), 6.75 (1H, d, J=16.2Hz), 6.74 (2H, d, J=8.6Hz), 4.06 (2H, q, J=6.9Hz), 3.94 (2H, q, J=6.9Hz), 2.97 (6H, s), 1.26

(3H, t, J=6.9Hz), 1.14 (3H, t, J=6.9Hz)

参考例167:

(E) -1,3-ジエチル-8-(4-フェニルスチル)キサンチン (化合物170)

5,6-ジアミノ-1,3-ジエチルウラシル2.50g (12.6ミリモル) および4-フェニル桂皮酸3.12g (13.9ミリモル)を用い、参考例70とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をジオキサン/水より再結晶することにより、化合物170を1.90g (収率39%) 黄色綿状晶として得た。

融点: ) 270°C

元素分析値:  $C_{23}H_{22}N_4O_2 \cdot 0.25H_2O$ として

理論値 (%) : C 70.66, H 5.80, N 14.33

実測値 (%) : C 70.90, H 5.75, N 14.32

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $cm^{-1}$ ) : 1689, 1639, 1492

NMR (DMSO- $d_6$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 7.80~7.65 (7H, m), 7.49 (2H, t, J=7.3Hz), 7.39 (1H, t, J=7.3Hz), 7.10 (1H, d, J=16.3Hz), 4.07 (2H, q, J=7.1Hz), 3.94 (2H, q, J=6.8Hz), 1.27 (3H, t, J=7.1Hz), 1.14 (3H, t, J=6.8Hz)

参考例168:

(E) -1,3-ジエチル-7-メチル-8-(4-フェニルスチル)キサンチン (化合物171)

参考例167で得られた化合物170の1.50g (3.89ミリモル)を、水13ml、2N水酸化ナトリウム水溶液3.9mlおよびメタノール7mlの混合溶媒に懸濁し、これに、ジメチル硫酸0.55ml (5.83ミリモル)を滴下した。60°Cで4時間攪拌後、水10mlを加え、析出した結晶を濾取、乾燥した。得られる粗結晶をシリカゲルカラムクロマトグラフで精製し、酢酸エチルより再結晶することにより、化合物171を480mg (収率28%) 黄色柱状晶として得た。

融点: 200.5~201.3°C

元素分析値:  $C_{24}H_{24}N_4O_2 \cdot 0.5CH_3CO_2H_5$ として

理論値 (%) : C 70.25, H 6.35, N 12.72

実測値 (%) : C 70.36, H 6.47, N 12.60

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $cm^{-1}$ ) : 1685, 1649, 1541

NMR (DMSO- $d_6$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 7.95 (1H, d, J=14.8Hz), 7.76~7.69 (6H, m), 7.52~7.45 (3H, m), 7.39 (1H, t, J=6.4Hz), 4.12~3.99 (2H, m), 4.06 (3H, s), 3.92 (2H, q, J=6.9Hz), 1.27 (3H, t, J=6.9Hz), 1.14 (3H, t, J=7.0Hz)

参考例169:

(E) -1,3-ジエチル-8-(3-フルオロ-4-メトキシスチル)キサンチン (化合物172)

5,6-ジアミノ-1,3-ジエチルウラシル2.50g (12.6ミリモル) および3-フルオロ-4-メトキシ桂皮酸2.72g (13.9ミリモル)を用い、参考例70とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をジオキサン/水より再結晶することにより、化合物172を1.97g (収率44%) 薄黄色綿状晶として得た。

融点: > 270°C

元素分析値:  $C_{18}H_{19}FN_4O_3$  として

理論値 (%): C 60.33, H 5.34, N 15.63

実測値 (%): C 59.99, H 5.34, N 15.57

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $cm^{-1}$ ): 1694, 1644, 1520, 1491

NMR (DMSO- $d_6$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm): 7.61~7.54 (2H, m), 7.40 (1H, d, J=8.8Hz), 7.21 (1H, t, J=8.8Hz), 6.93 (1H, d, J=16.3Hz), 4.06 (2H, q, J=7.1Hz), 3.97~3.88 (2H, m), 3.88 (3H, s), 1.25 (3H, t, J=7.2Hz), 1.14 (3H, t, J=7.1Hz)

参考例170:

(E) -1,3-ジエチル-8-(3-フルオロ-4-メトキシチリル)-7-メチルキサンチン (化合物173)

化合物Bの代わりに参考例169で得られた化合物172の1.50g (4.19ミリモル) を用い、参考例1とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をトルエン/エタノールより再結晶することにより、化合物173を1.22g (収率78%) 薄黄色粉末として得た。

融点: 211.7~212.2°C

元素分析値:  $C_{19}H_{21}FN_4O_3 \cdot 0.25H_2O$  として

理論値 (%): C 60.55, H 5.75, N 14.87

実測値 (%): C 60.75, H 5.81, N 14.92

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $cm^{-1}$ ): 1694, 1653, 1544, 1520, 1459

NMR (DMSO- $d_6$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm): 7.82 (1H, dd, J=12.9, 2.0Hz), 7.59 (1H, d, J=15.8Hz), 7.56~7.52 (1H, m), 7.26 (1H, d, J=15.8Hz), 7.19 (1H, t, J=8.9Hz), 4.10~4.02 (2H, m), 4.02 (3H, s), 3.94~3.88 (2H, m), 3.88 (3H, s), 1.25 (3H, t, J=6.9Hz), 1.13 (3H, t, J=6.9Hz)

参考例171:

(E) -1,3-ジエチル-8-(4-メトキシ-3-メチルスチリル)キサンチン (化合物174)

5,6-ジアミノ-1,3-ジエチルウラシル2.50g (12.6ミリモル) および4-メトキシ-3-メチル桂皮酸3.00g (13.9ミリモル) を用い、参考例70とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をジメチルスルホキシド/水より再結晶することにより、化合物174を1.70g (収率36%) 白色綿状晶として得た。

融点: > 270°C

元素分析値:  $C_{19}H_{22}N_4O_3$  として

理論値 (%): C 64.39, H 6.23, N 15.81

実測値 (%): C 64.05, H 6.34, N 15.74

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $cm^{-1}$ ): 1689, 1644, 1510, 1459

NMR (DMSO- $d_6$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm): 7.56 (1H, d, J=16.3Hz), 7.45 (1H, s), 7.44 (1H, d, J=8.2Hz), 6.98 (1H, d, J=8.2Hz), 6.87 (1H, d, J=16.3Hz), 4.06 (2H, q, J=7.1Hz), 3.93 (2H, q, J=7.0Hz), 3.82 (3H, s), 2.18 (3H, s), 1.25 (3H, t, J=7.1Hz), 1.13 (3H, t, J=7.0Hz)

参考例172:

(E) -1,3-ジエチル-8-(4-メトキシ-3-メチルスチリル)-7-メチルキサンチン (化合物175)

化合物Bの代わりに参考例171で得られた化合物174の1.27g (3.36ミリモル) を用い、参考例1とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をトルエン/シクロヘキサンより再結晶することにより、化合物175を1.01g (収率82%) 黄色針状晶として得た。

融点: 176.5~177.6°C

元素分析値:  $C_{20}H_{24}N_4O_3$  として

理論値 (%): C 65.20, H 6.57, N 15.21

実測値 (%): C 65.22, H 6.75, N 15.22

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $cm^{-1}$ ): 1687, 1648, 1542, 1505, 1434

NMR (DMSO- $d_6$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm): 7.65 (1H, s), 7.58 (1H, d, J=15.8Hz), 7.57~7.53 (1H, m), 7.16 (1H, d, J=15.8Hz), 6.97 (1H, d, J=8.9Hz), 4.10~4.01 (2H, m), 4.01 (3H, s), 3.91 (2H, q, J=6.9Hz), 3.88 (3H, s), 2.19 (3H, s), 1.25 (3H, t, J=6.9Hz), 1.12 (3H, t, J=6.9Hz)

参考例173:

(E) -8-(3-クロロ-4-フルオロスチリル)-1,3-ジエチルキサンチン (化合物176)

5,6-ジアミノ-1,3-ジエチルウラシル2.50g (12.6ミリモル) および3-クロロ-4-フルオロ桂皮酸3.01g (15.1ミリモル) を用い、参考例70とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をテトラヒドロフラン/水より再結晶することにより、化合物176を560mg (収率32%) 白色粉末として得た。

融点: > 270°C

元素分析値:  $C_{17}H_{16}ClFN_4O_2$  として

理論値 (%): C 56.28, H 4.45, N 15.44

実測値 (%): C 56.23, H 4.43, N 15.53

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $cm^{-1}$ ): 1695, 1649, 1504

NMR (DMSO- $d_6$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm): 7.93~7.91 (1H, m), 7.66~7.63 (1H, m), 7.58 (1H, d, J=16.3Hz), 7.46 (1H, t, J=8.9Hz), 7.08 (1H, d, J=16.3Hz), 4.05 (2H, q, J=7.1Hz), 3.93 (2H, q, J=6.8Hz), 1.26 (3H, t, J=7.1Hz), 1.14 (3H, t, J=6.8Hz)

参考例174:

(E) -8-(3-クロロ-4-フルオロスチリル)-1,3-ジエチル-7-メチルキサンチン (化合物177)

化合物Bの代わりに参考例173で得られた化合物176の1.80g (4.98ミリモル) を用い、参考例1とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶を酢酸エチルより再結晶することにより、化合物177を820mg (収率44%) 黄色針状晶として得た。

融点: 218.4~219.1°C

元素分析値:  $C_{18}H_{18}ClFN_4O_2$  として

理論値 (%): C 57.37, H 4.81, N 14.87

実測値 (%): C 57.23, H 4.85, N 14.81

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $cm^{-1}$ ): 1693, 1648, 1541, 1505, 1438

NMR (DMSO- $d_6$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 8.18 (1H, dd, J=7.2, 2.3Hz), 7.84~7.79 (1H, m), 7.63 (1H, d, J=15.8Hz), 7.51~7.44 (2H, m), 4.11~3.99 (2H, m), 4.05 (3H, s), 3.92 (2H, q, J=6.9Hz), 1.25 (3H, t, J=6.9Hz), 1.13 (3H, t, J=6.9Hz)

参考例175:

(E) -1,3-ジエチル-8-(3-メトキシ-4,5-メチレンジオキシスチリル) キサンチン (化合物178)

5,6-ジアミノ-1,3-ジエチルウラシル2.50g (12.6ミリモル) および3-メトキシ-4,5-メチレンジオキシ桂皮酸3.31g (14.9ミリモル) を用い、参考例70とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をテトラヒドロフラン/水より再結晶することにより、化合物178を600mg (収率53%) 白色粉末として得た。

融点: > 270°C

元素分析値:  $C_{19}H_{20}N_4O_5$  として

理論値 (%) : C 59.37, H 5.24, N 14.58

実測値 (%) : C 59.41, H 5.26, N 14.66

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $cm^{-1}$ ) : 1689, 1654, 1640, 1506,

NMR (DMSO- $d_6$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 7.54 (1H, d, J=16.6Hz), 6.94 (2H, s), 6.93 (1H, d, J=16.6Hz), 6.04 (2H, s), 4.05 (2H, q, J=6.9Hz), 3.97~3.88 (2H, m), 3.88 (3H, s), 1.25 (3H, t, J=7.2Hz), 1.13 (3H, t, J=7.2Hz)

参考例176:

(E) -1,3-ジエチル-8-(3-メトキシ-4,5-メチレンジオキシスチリル) -7-メチルキサンチン (化合物179)

化合物Bの代わりに参考例175で得られた化合物178の2.00g (5.20ミリモル) を用い、参考例1とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶を2-プロパノールより再結晶することにより、化合物179を730mg (収率35%) 黄色粉末として得た。

融点: 201.5~202.3°C

元素分析値:  $C_{20}H_{22}N_4O_5$  として

理論値 (%) : C 60.29, H 5.57, N 14.06

実測値 (%) : C 60.18, H 5.72, N 13.98

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $cm^{-1}$ ) : 1694, 1650, 1543, 1512, 1433

NMR (DMSO- $d_6$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 7.58 (1H, d, J=15.8Hz), 7.23 (1H, d, J=15.8Hz), 7.20 (1H, d, J=1.0Hz), 7.09 (1H, d, J=1.0Hz), 6.05 (2H, s), 4.09~4.02 (2H, m), 4.02 (3H, s), 3.94~3.89 (2H, m), 3.89 (3H, s), 1.25 (3H, t, J=7.2Hz), 1.13 (3H, t, J=6.9Hz)

参考例177:

(E) -1,3-ジエチル-8-(3-フルオロ-2-メチルスチリル) キサンチン (化合物180)

5,6-ジアミノ-1,3-ジエチルウラシル2.50g (12.6ミリモル) および3-フルオロ-2-メチル桂皮酸2.50g (13.9ミリモル) を用い、参考例70とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をジオキサンより再結晶する

ことにより、化合物180を2.18g (収率51%) 白色粉末として得た。

融点: > 270°C

元素分析値:  $C_{18}H_{19}FN_4O_2$  として

理論値 (%) : C 63.15, H 5.59, N 16.36

実測値 (%) : C 62.81, H 5.71, N 16.09

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $cm^{-1}$ ) : 1696, 1658, 1499

NMR (DMSO- $d_6$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 13.7 (1H, brs), 7.87 (1H, d, J=16.6Hz), 7.59 (1H, d, J=7.4Hz), 7.31~7.23 (1H, m), 7.15 (1H, t, J=8.7Hz), 7.05 (1H, d, J=16.6Hz), 4.06 (2H, q, J=6.9Hz), 3.94 (2H, q, J=6.9Hz), 2.33 (3H, d, J=2.0Hz), 1.26 (3H, t, J=7.1Hz), 1.14 (3H, t, J=6.9Hz)

参考例178:

(E) -1,3-ジエチル-8-(3-フルオロ-2-メチルスチリル) -7-メチルキサンチン (化合物181)

化合物Bの代わりに参考例177で得られた化合物180の1.30g (3.80ミリモル) を用い、参考例1とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶を2-プロパノール/水より再結晶することにより、化合物181を1.12g (収率83%) 白色綿状晶として得た。

融点: 198.1~198.7°C

元素分析値:  $C_{19}H_{21}FN_4O_2 \cdot 0.5H_2O$  として

理論値 (%) : C 62.45, H 6.07, N 15.33

実測値 (%) : C 62.39, H 6.26, N 15.25

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $cm^{-1}$ ) : 1695, 1654, 1543

NMR (DMSO- $d_6$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 7.85 (1H, d, J=15.5Hz), 7.75 (1H, d, J=7.9Hz), 7.34~7.27 (1H, m), 7.29 (1H, d, J=15.5Hz), 7.18 (1H, t, J=8.9Hz), 4.12~4.04 (2H, m), 4.04 (3H, s), 3.92 (2H, q, J=6.9Hz), 2.32 (3H, d, J=1.7Hz), 1.27 (3H, t, J=7.1Hz), 1.13 (3H, t, J=6.9Hz)

参考例179:

(E) -8-(3,4-ジヒドロキシスチリル) -1,3-ジエチル-7-メチルキサンチン (化合物182)

参考例71で得られた化合物74の2.00g (5.20ミリモル) を塩化メチレン40mlに溶解し、これに、氷冷、アルゴン気流下、三臭化ホウ素 (1.0M塩化メチレン溶液) 26ml (26ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液にメタノールを加え、クロロホルム-重曹水で分液した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去した後、残渣をエタノールより再結晶することにより、化合物182を643mg (収率35%) 薄黄色粒状晶として得た。

融点: 247.5~248.2°C

MS-EI m/e: 356 ( $M^+$ )

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $cm^{-1}$ ) : 1675, 1642, 1543, 1520, 1298

NMR (DMSO- $d_6$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 9.31 (1H, brs), 8.95 (1H, brs), 7.50 (1H, d, J=15.8Hz), 7.16 (1H, s), 7.05 (1H, d, J=7.9Hz), 7.00 (1H, d, J=15.8Hz), 6.77 (1

H, d, J=7.9Hz), 4.06 (2H, q, J=6.9Hz), 3.99 (3H, s), 3.92 (2H, q, J=6.9Hz), 1.25 (3H, t, J=6.9Hz), 1.13 (3H, t, J=6.9Hz)

参考例180:

(E) -1,3-ジエチル-8-(3-ヒドロキシ-4-メトキシステリル)-7-メチルキサンチン (化合物183)

参考例179で得られた化合物182の400mg (1.12ミリモル)を用い、参考例61とほぼ同様の操作を行うことにより、化合物183を127mg (収率76%) 薄茶色粉末として得た。得られる粗結晶をさらにエタノールより再結晶した。

融点: 204.5~205.8℃

MS-EI m/e: 370 (M<sup>+</sup>)

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>): 1689, 1653, 1515, 1442

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>; 270MHz)  $\delta$  (ppm): 9.06 (1H, s), 7.53 (1H, d, J=15.5Hz), 7.23 (1H, s), 7.17 (1H, d, J=8.3Hz), 7.08 (1H, d, J=15.5Hz), 6.96 (1H, d, J=8.3Hz), 4.06 (2H, q, J=6.9Hz), 4.00 (3H, s), 3.92 (2H, q, J=6.9Hz), 3.82 (3H, s), 1.25 (3H, t, J=6.9Hz), 1.13 (3H, t, J=6.9Hz)

参考例181:

(E) -1,3-ジエチル-8-(4-ヒドロキシステリル)-7-メチルキサンチン (化合物184)

参考例143で得られた化合物146の2.70g (7.02ミリモル)をテトラヒドロフラン50mlに溶解し、これに2N塩酸17.6mlを加え、2時間30分加熱還流した。氷冷下、反応液を2N水酸化ナトリウム水溶液で中和し、さらに水を加え、析出した結晶を濾取した。得られる粗結晶を2-プロパノールより再結晶することにより、化合物184を2.33g (収率98%) 黄色粒状晶として得た。

融点: > 270℃

元素分析値: C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>として

理論値 (%): C 63.52, H 5.92, N 16.46

実測値 (%): C 63.17, H 6.02, N 16.18

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>): 1696, 1636, 1607, 1517

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>; 270MHz)  $\delta$  (ppm): 9.79 (1H, s), 7.62 (2H, d, J=8.3Hz), 7.58 (1H, d, J=15.8Hz), 7.08 (1H, d, J=15.8Hz), 6.81 (2H, d, J=8.3Hz), 4.07 (2H, q, J=6.9Hz), 3.99 (3H, s), 3.92 (2H, q, J=6.9Hz), 1.26 (3H, t, J=6.9Hz), 1.13 (3H, t, J=6.9Hz)

参考例182:

(E) -8-(4-ベンジルオキシステリル)-1,3-ジエチル-7-メチルキサンチン (化合物185)

参考例181で得られた化合物184の100mg (0.29ミリモル)をジメチルホルムアミド2mlに溶解し、これに炭酸カリウム162mg (1.17ミリモル) および臭化ベンジル0.28ml (2.35ミリモル)を加え、80℃で2時間30分攪拌した。氷冷下、反応液に水を加え、炭酸カリウムを溶解させ、析出した結晶を濾取した。これをクロロホルムに溶

解し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をヘキサン/酢酸エチルより再結晶することにより、化合物185を67mg (収率53%) 黄色針状晶として得た。

融点: 184.7~185.4℃

元素分析値: C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>として

理論値 (%): C 69.75, H 6.08, N 13.01

実測値 (%): C 69.70, H 6.26, N 12.79

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>): 1688, 1655, 1513, 1245

NMR (CDCl<sub>3</sub>; 270MHz)  $\delta$  (ppm): 7.74 (1H, d, J=15.8Hz), 7.53 (2H, d, J=8.9Hz), 7.47~7.32 (5H, m), 7.01 (2H, d, J=8.9Hz), 6.78 (1H, d, J=15.8Hz), 5.11 (2H, s), 4.21 (2H, q, J=6.9Hz), 4.09 (2H, q, J=6.9Hz), 4.04 (3H, s), 1.38 (3H, t, J=6.9Hz), 1.26 (3H, t, J=6.9Hz)

参考例183:

(E) -8-[4-(4-ブロモブトキシ)ステリル]-1,3-ジエチル-7-メチルキサンチン (化合物186)

参考例181で得られた化合物184の200mg (0.59ミリモル)をジメチルホルムアミド4mlに溶解し、これに炭酸カリウム163mg (1.18ミリモル) および1,4-ジブロモブタン0.56ml (1.18ミリモル)を加え、50℃で4時間攪拌した。氷冷下、反応液に水を加え、炭酸カリウムを溶解させ、析出した結晶を濾取した。得られる粗結晶をヘキサン/酢酸エチルより再結晶することにより、化合物186を170mg (収率61%) 薄黄色粒状晶として得た。

融点: 174.8~176.4℃

元素分析値: C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>として

理論値 (%): C 55.59, H 5.72, N 11.79

実測値 (%): C 55.68, H 5.85, N 11.69

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>): 1688, 1656, 1515, 1244

NMR (CDCl<sub>3</sub>; 270MHz)  $\delta$  (ppm): 7.74 (1H, d, J=15.8Hz), 7.53 (2H, d, J=8.9Hz), 6.92 (2H, d, J=8.9Hz), 6.77 (1H, d, J=15.8Hz), 4.21 (2H, q, J=6.9Hz), 4.13~4.02 (4H, m), 4.04 (3H, s), 3.50 (2H, t, J=6.6Hz), 2.14~1.93 (4H, m), 1.38 (3H, t, J=6.9Hz), 1.26 (3H, t, J=6.9Hz)

参考例184:

(E) -8-[4-(4-アジドブトキシ)ステリル]-1,3-ジエチル-7-メチルキサンチン (化合物187)

参考例183で得られた化合物186の235mg (0.49ミリモル)をジメチルホルムアミド10mlに溶解し、これにアジ化ナトリウム161mg (2.48ミリモル)を加え、80℃で3時間攪拌した。氷冷下、反応液に水を加え、析出した結晶を濾取した。これをクロロホルムに溶解し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: クロロホルム) で精製し、ヘキサン/酢酸エチルより再結晶することにより、化合物187を216mg (収率定量的) 薄黄色粒状晶として得た。

融点:158.5~158.9℃

MS-EI m/e:437 (M<sup>+</sup>)

元素分析値:C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>として

理論値(%) :C 60.40, H 6.22, N 22.41

実測値(%) :C 60.15, H 6.31, N 22.32

IR (KBr) ν<sub>max</sub> (cm<sup>-1</sup>) :2094, 1653, 1605, 1543, 1515

NMR (CDCl<sub>3</sub>;270MHz) δ (ppm) :7.75 (1H, d, J=15.5Hz), 7.53 (2H, d, J=8.6Hz), 6.92 (2H, d, J=8.6Hz), 6.77 (1H, d, J=15.5Hz), 4.21 (2H, q, J=6.9Hz), 4.13~3.69 (4H, m), 4.04 (3H, s), 3.39 (2H, t, J=6.6Hz), 1.93~1.79 (4H, m), 1.38 (3H, t, J=6.9Hz), 1.26 (3H, t, J=6.9Hz)

参考例185:

(E)-8-[4-(4-アミノブトキシ)スチリル]-1,3-ジエチル-7-メチルキサンチン(化合物188)

参考例184で得られた化合物187の75mg (0.17ミリモル)をテトラヒドロフラン7.5mlに溶解し、これにトリフェニルホスフィン90mg (0.34ミリモル)を加え、3時間加熱還流した。反応液に水5mlを加え、さらに1時間加熱還流した。冷却後、2N水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:クロロホルム/メタノール/トリエチルアミン)で精製することにより、化合物188を74mg (収率定量的)得た。得られる粗結晶をさらに2-プロパノール/水より再結晶した。

融点:212.1~214.5℃

MS-EI m/e:411 (M<sup>+</sup>)

IR (KBr) ν<sub>max</sub> (cm<sup>-1</sup>) :1692, 1649, 1606, 1544, 1515

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>;270MHz) δ (ppm) :7.74 (2H, d, J=8.6Hz), 7.62 (1H, d, J=16.2Hz), 7.20 (1H, d, J=16.2Hz), 6.98 (2H, d, J=8.6Hz), 4.08~3.88 (6H, m), 4.02 (3H, s), 2.83~2.74 (2H, m), 1.82~1.59 (4H, m), 1.26 (3H, t, J=6.9Hz), 1.13 (3H, t, J=6.9Hz)

参考例186:

(E)-8-(4-エトキシカルボニルメトキシスチリル)-1,3-ジエチル-7-メチルキサンチン(化合物189)

参考例181で得られた化合物184の300mg (0.88ミリモル)をジメチルホルムアミド10mlに溶解し、これに炭酸カリウム731mg (5.29ミリモル)およびクロロ酢酸エチル0.47ml (4.41ミリモル)を加え、室温で3時間撹拌した。反応液に水を加え、炭酸カリウムを溶解させ、析出した結晶を濾取した。これをクロロホルムに溶解し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をヘキサン/酢酸エチルより再結晶することにより、化合物189を341mg (収率91%)薄黄色針状晶として得た。

融点:191.8~192.2℃

MS-EI m/e:426 (M<sup>+</sup>)

IR (KBr) ν<sub>max</sub> (cm<sup>-1</sup>) :1688, 1658, 1650, 1514, 1440

NMR (CDCl<sub>3</sub>;270MHz) δ (ppm) :7.74 (1H, d, J=15.8Hz), 7.54 (2H, d, J=8.6Hz), 6.94 (2H, d, J=8.6Hz), 6.79 (1H, d, J=15.8Hz), 4.66 (2H, s), 4.29 (2H, q, J=6.9Hz), 4.21 (2H, q, J=6.9Hz), 4.09 (2H, q, J=6.9Hz), 4.04 (3H, s), 1.38 (3H, t, J=6.9Hz), 1.31 (3H, t, J=6.9Hz), 1.26 (3H, t, J=6.9Hz)

参考例187:

(E)-8-(4-カルボキシメトキシスチリル)-1,3-ジエチル-7-メチルキサンチン(化合物190)

参考例186で得られた化合物189の200mg (0.47ミリモル)をテトラヒドロフラン4ml、エタノール4mlおよび水2mlの混合溶媒に懸濁し、これに水酸化リチウム・一水和物98mg (2.34ミリモル)を加え、室温で1時間撹拌した。反応液に2N塩酸を加え、クロロホルムで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:クロロホルム/メタノール/酢酸)で精製することにより、化合物190を40mg (収率21%)薄黄色固体として得た。

融点:267.5~269.℃

MS-EI m/e:398 (M<sup>+</sup>)

IR (KBr) ν<sub>max</sub> (cm<sup>-1</sup>) :1684, 1653, 1647, 1515

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>;270MHz) δ (ppm) :7.74 (2H, d, J=8.6Hz), 7.62 (1H, d, J=15.8Hz), 7.20 (1H, d, J=15.8Hz), 6.96 (2H, d, J=8.6Hz), 4.70 (2H, s), 4.07 (2H, q, J=6.9Hz), 4.01 (3H, s), 3.92 (2H, q, J=6.9Hz), 1.26 (3H, t, J=6.9Hz), 1.13 (3H, t, J=6.9Hz)

参考例188:

(E)-1,3-ジエチル-8-(3-フェノキシスチリル)キサンチン(化合物191)

5,6-ジアミノ-1,3-ジエチルウラシル3.00g (15.1ミリモル)および3-フェノキシ桂皮酸4.00g (16.7ミリモル)を用い、参考例70とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をジオキサン/水より再結晶することにより、化合物191を3.82g (収率63%)黄色針状晶として得た。

融点 241.4~243.4℃

元素分析値:C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>として

理論値(%) :C 68.64, H 5.51, N 13.92

実測値(%) :C 68.26, H 5.59, N 13.79

IR (KBr) ν<sub>max</sub> (cm<sup>-1</sup>) :1640, 1579, 1492, 1265

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>;270MHz) δ (ppm) :13.52 (1H, brs), 7.87 (1H, d, J=2.0Hz), 7.63 (1H, dd, J=8.4, 2.0Hz), 7.56 (1H, d, J=16.3Hz), 7.16 (1H, d, J=8.4Hz), 6.95 (1H, d, J=16.3Hz), 4.06 (2H, q, J=6.9Hz), 3.93 (2H, q, J=6.9Hz), 3.89 (3H, s), 1.26 (3H, t, J=6.9Hz), 1.14 (3H, t, J=6.9Hz)

参考例189:

(E)-1,3-ジエチル-7-メチル-8-(3-フェ



ノキシスチリル) キサンチン (化合物192)

化合物Bの代わりに参考例188で得られた化合物191の2.00g (4.97ミリモル) を用い、参考例1とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をヘキサン/酢酸エチルより再結晶することにより、化合物192を1.78g (収率86%) 黄色針状晶として得た。

融点: 205.1~205.9°C

元素分析値:  $C_{24}H_{24}N_4O_3$  として

理論値 (%) : C 69.22, H 5.81, N 13.45

実測値 (%) : C 69.02, H 5.80, N 13.48

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $cm^{-1}$ ) : 1692, 1652, 1492, 1241

NMR ( $CDCl_3$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 7.74 (1H, d, J=15.8Hz), 7.40~6.98 (9H, m), 6.88 (1H, d, J=15.8Hz), 4.20 (2H, q, J=6.9Hz), 4.09 (2H, q, J=6.9Hz), 4.04 (3H, s), 1.37 (3H, t, J=6.9Hz), 1.26 (3H, t, J=6.9Hz)

参考例190:

(E) -1,3-ジエチル-8-(4-ヒドロキシスチリル) キサンチン (化合物193)

参考例142で得られた化合物145の500mg (7.02ミリモル) を用い、参考例181とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶をジオキサン/水より再結晶することにより、化合物193を430mg (収率98%) 薄黄色針状晶として得た。

融点: > 270°C

元素分析値:  $C_{17}H_{18}N_4O_3$  として

理論値 (%) : C 62.57, H 5.56, N 17.17

実測値 (%) : C 62.60, H 5.50, N 17.07

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $cm^{-1}$ ) : 1674, 1634, 1520, 1488

NMR ( $DMSO-d_6$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 13.34 (1H, brs), 9.77 (1H, s), 7.56 (1H, d, J=16.2Hz), 7.46 (2H, d, J=8.6Hz), 6.81 (2H, d, J=8.6Hz), 6.80 (1H, d, J=16.2Hz), 4.06 (2H, q, J=6.9Hz), 3.94 (2H, q, J=6.9Hz), 1.26 (3H, t, J=6.9Hz), 1.14 (3H, t, J=6.9Hz)

参考例191:

(E) -1,3-ジエチル-8-(4-ヒドロキシ-2,3-ジメチルスチリル) -7-メチルキサンチン (化合物194)

参考例79で得られた化合物82の500mg (1.31ミリモル) を用い、参考例179とほぼ同様の操作を行った。得られる粗結晶を2-プロパノールより再結晶することにより、化合物194を290mg (収率60%) 薄黄色粉末として得た。

融点: 240.2~242.0°C

MS-EI m/e: 368 ( $M^+$ )

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  ( $cm^{-1}$ ) : 1683, 1656, 1586, 1460

NMR ( $DMSO-d_6$ ; 270MHz)  $\delta$  (ppm) : 10.20 (1H, brs), 9.64 (1H, brs), 7.92 (1H, d, J=15.6Hz), 7.57 (1H, d, J=8.7Hz), 6.97 (1H, d, J=15.6Hz), 6.74 (1H, d, J=8.7Hz), 4.07 (2H, q, J=6.9Hz), 3.99 (3H, s), 3.91 (2H, q, J=6.9Hz), 2.29 (3H, s), 2.10 (3H, s), 1.26 (3H, t, J=6.9Hz), 1.13 (3H, t, J=6.9Hz)

産業上の利用可能性

本発明によれば、優れたうつ病治療剤を提供することができる。

フロントページの続き

(51) Int. Cl. <sup>6</sup>

C 07 D 473/12  
473/20  
473/22

識別記号

F I

C 07 D 473/12  
473/20  
473/22

審査官 中木 亜希

(58) 調査した分野 (Int. Cl. <sup>6</sup>, DB名)

C07D 473/04 - 473/14  
C07D 473/20  
C07D 473/22  
A61K 31/52  
CA (STN)  
REGISTRY (STN)